

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
CLINIQUE DE THÉRAPEUTIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE
DIRECTEUR : PROFESSEUR R.-S. MACH

LA RÉACTION DU CORTEX SURRÉNAL
AUX AGRESSIONS AIGÜES EN CLINIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

ÉRIC ENGEL
DE GENÈVE (SUISSE)

THÈSE N° 2575

PARIS
FLAMMARION - ÉDITEUR
1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545903_0026

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
CLINIQUE DE THÉRAPEUTIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE
DIRECTEUR : PROFESSEUR R.-S. MACH

LA RÉACTION DU CORTEX SURRÉNAL
AUX AGRESSIONS AIGÜES EN CLINIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

ÉRIC ENGEL
DE GENÈVE (SUISSE)

THÈSE N° 2575



PARIS
FLAMMARION - ÉDITEUR
1958

La Faculté de médecine, sur le préavis de M. le professeur R.-S. Mach, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 16 mai 1958.

Le doyen :

Éric Martin.

Thèse n° 2575.

Paru dans la *Revue française d'Études cliniques et biologiques*, n° 6, juin 1958.

A notre maître, M. le professeur *R.-S. Mach*, qui a inspiré les principaux travaux dont cette thèse est issue, nous exprimons notre profonde reconnaissance.

Nous disons notre vive gratitude à M^{me} *E. Mach*, dont les conseils éclairés nous ont aidé tout au long de la rédaction de cet ouvrage.

Nous tenons à remercier le D^r *M. Sanz*, chef du Laboratoire Central, et nos principales collaboratrices, M^{lles} *M.-L. Helmreich* et *A.-M. Riondel*.

Enfin, nous savons gré aux infirmières et aux internes de la Clinique de Thérapeutique pour leur précieux concours.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
Dosage des 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques (méthode de Nelson et Samuels).....	8
I. Taux physiologiques des stéroïdes circulants	10
II. La réaction des glandes surrénales dans les affections médicales	10
III. La réaction des glandes surrénales dans les interventions chirurgicales	15
IV. La réaction des glandes surrénales sous l'influence de divers facteurs	16
V. Ampleur de la réaction surrénalienne aux agressions.....	19
VI. Déclenchement et durée de la réaction surrénalienne	22
VII. Nature des facteurs générateurs de l'hyperstéroïdémie	23
VIII. Médiateurs de la stimulation surrénalienne.....	23
IX. Épuisement de la réponse des 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques à l'agression.....	24
X. Facteurs indépendants de l'axe hypophyso-surrénalien influençant les taux des 17-hydroxy- corticostéroïdes plasmatiques dans l'agression	25
XI. Dégénération tissulaire des 17-hydroxycorticostéroïdes	29
XII. Nature de l'hyperstéroïdémie consécutive aux agressions	31
CONCLUSION ET RÉSUMÉ	32
BIBLIOGRAPHIE	34

LA RÉACTION DU CORTEX SURRÉNAL AUX AGRESSIONS AIGÜES EN CLINIQUE *

par E. ENGEL,

(Clinique Thérapeutique Universitaire, Service R. S. Mach
et Laboratoire Central de l'Hôpital Cantonal, Directeur, M. C. Sanz, Genève.)

INTRODUCTION

Il ressort des travaux de Cannon (9) et de Selye (50, 53) que les glandes surrénales interviennent toutes les fois qu'un organisme doit s'adapter à des changements brusques de conditions de vie. Les sujets atteints de maladie d'Addison ou surrénalectomisés supportent très mal des agressions pourtant bien tolérées par ceux dont le cortex est resté intact. Cette différence de comportement est due au fait que l'individu sain est capable de produire en toutes circonstances des quantités adéquates de stéroïdes corticaux.

Pourquoi l'organisme a-t-il besoin d'hormones surrénales pour supporter avec succès les effets d'une agression ? Par quel mécanisme ces hormones augmentent-elles la résistance du terrain ? Autant de questions qui se sont imposées aux biologistes et aux cliniciens depuis les travaux de Selye. Toutefois, l'étude détaillée des nombreux effets de la cortisone administrée dans des buts expérimentaux ou thérapeutiques n'a pas aidé à résoudre ce problème. Il ne semble pas que l'hydrocortisone sécrétée par l'organisme au cours d'une agression agisse par ses effets métaboliques en assurant l'équilibre des électrolytes et des hydrates de carbone. Cette action de protection des hormones surrénales est-elle en relation avec ses effets antitoxiques ou anti-inflammatoires, avec ceux que nous croyons utiliser, sans bien les connaître, quand nous donnons de la cortisone à des sujets gravement atteints pour leur permettre de traverser une période dangereuse ?

Toutes ces questions, qui restent encore sans réponse, nous ont incité à étudier de plus près la réaction surrénalienne à l'occasion d'agressions de différents types. Chez l'animal de laboratoire, il est relativement facile de saisir les effets d'une agression

sur le cortex surrénal. Des critères très précis : changement de poids de la glande, variations de sa teneur en cholestérol et en acide ascorbique, ont permis de suivre chez les animaux intacts et hypophysectomisés les conséquences histochimiques d'agressions standardisées. A la suite des travaux de Selye, deux faits ont été établis : premièrement, la réponse surrénalienne est non spécifique ; on trouve les mêmes modifications du cortex, des ganglions lymphatiques et du thymus après des agressions aussi différentes que l'exposition au froid, l'effort ou l'émotion. Deuxièmement, cette réaction ne se produit que s'il y a intégrité de l'axe diencéphalo-hypophyso-surrénalien.

En clinique, pendant longtemps, il a été très difficile d'apprécier les réactions du cortex surrénal, d'une part parce qu'on ne peut reproduire à volonté des agressions du type sévère de celles qu'on impose à l'animal, d'autre part parce qu'on ne disposait jusqu'à ces dernières années que de moyens indirects pour mesurer l'état fonctionnel du cortex surrénal.

Les effets de l'agression sur la formule sanguine, le bilan des électrolytes et de l'azote, s'ils peuvent nous orienter, ne sauraient à eux seuls démontrer l'existence d'une hypersécrétion du cortex, car trop de facteurs extrasurrénaux interviennent lors d'une agression pour les modifier (décharge d'adrénaline, destruction tissulaire, jefine, hémorragie, etc.).

Les méthodes consacrées au dosage urinaire de certains stéroïdes surrénaux ont permis l'obtention de résultats intéressants. Dans leurs premiers travaux, Venning et Browne (60) avaient utilisé avec profit la détermination des stéroïdes urinaires par les méthodes biologiques. Leurs études ont porté en particulier sur les réactions au cours des interventions chirurgicales. Forbes, Donaldson, Reifstein et Albright (21) ont déterminé les taux des 17-cétostéroïdes dans les mêmes conditions. On s'est ensuite aperçu que les 11-oxy-stéroïdes montraient, au cours

* Ce travail a été effectué avec l'aide du Fonds National Suisse de la Recherche scientifique.

des interventions chirurgicales, des modifications plus grandes que les 17-cétostéroïdes.

L'introduction de la méthode de Reddy (43), qui dose dans l'urine les 17, 21-dihydroxy-20-cétostéroïdes, méthode rapide et relativement facile, a permis de multiplier les dosages. Ces techniques ne permettent toutefois de mettre en évidence que les variations assez grossières de la fonction surrénalienne (54).

Il a fallu l'introduction de la méthode de Nelson et Samuels (40), qui permet d'apprécier la réaction du cortex surrénal en mesurant au niveau du plasma sanguin le taux des 17-hydroxy-corticostéroïdes essentiellement représentés par l'hydrocortisone, pour pouvoir étudier avec plus de précision les variations minimales et souvent fugaces du type de celles qu'on rencontre lors d'une agression. Comme nous le verrons tout au long de ce travail, on a pu ainsi : a) établir l'existence d'une hyperfonction du cortex ; b) estimer l'importance de cette réaction surrénalienne en la comparant aux effets produits par l'injection d'une quantité connue d'A. C. T. H. chez un sujet normal ; c) étudier le destin d'une hormone surrénale (hydrocortisone) administrée par voie veineuse, dans des conditions normales et dans des conditions de stress. C'est la confrontation des résultats toujours plus nombreux de ces divers types de recherches qui permettra, à l'avenir, de donner une explication satisfaisante aux problèmes qui sont soulevés par cette étude.

La plupart de nos expériences personnelles ont été basées sur des dosages des stéroïdes du plasma du groupe de l'hydrocortisone, d'après la méthode de Nelson et Samuels. Elles ont eu pour but d'étudier les modifications de la stéroïdémie : a) chez le sujet normal au cours du nyctémère ; b) dans des états aigus de pathologie médicale ; c) sous l'influence d'une excitation psychomotrice par administration de hautes doses de psychamines à des sujets normaux ; d) sous l'influence d'injections d'A. C. T. H. dans différentes conditions, chez des sujets normaux et à la suite d'une agression ; e) lors d'une infusion intraveineuse rapide d'hydrocortisone à des sujets normaux ; f) lors d'une infusion intraveineuse rapide d'hydrocortisone à des malades atteints d'insuffisance hépatique ; g) lors d'une infusion intraveineuse rapide d'hydrocortisone à des malades atteints d'insuffisance surrénalienne non traitée.

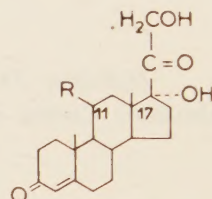
DOSAGE DES 17-HYDROXY-CORTICOSTÉROÏDES PLASMATIQUES

[Méthode de Nelson et Samuels (40)]

Ce procédé permet la détermination des 17, 21-dihydroxy-20-cétostéroïdes du sang et comporte les temps principaux suivants : a) l'extraction des stéroïdes libres du plasma par le chloroforme ;

b) la purification de l'extrait par adsorption chromatographique sur florisil et élution des stéroïdes par méthanol-chloroforme ; c) enfin, le dosage des stéroïdes par la phénylhydrazine en milieu sulfurique selon la méthode colorimétrique de Porter et Silber.

Les substances dont la mesure est obtenue par cette méthode sont désignées par le terme de 17-hydroxycorticostéroïdes (17-OHCS) et reconnaissent la structure chimique générale suivante :



En principe, les corps suivants et leurs métabolites hydrogénés font partie de ce groupe * : a) le

* D'accord avec Reichstein (44) et d'autres auteurs, nous préférons les noms usuels généralement admis en Angleterre aux désignations anciennes par des lettres qui se justifiaient à l'époque où la constitution chimique de ces corps n'était pas encore établie.

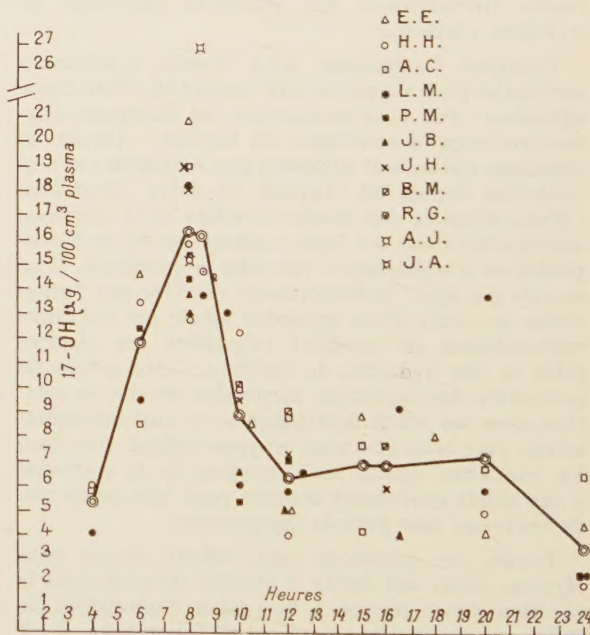


FIG. 1.

Taux spontané des 17-hydroxy-corticostéroïdes plasmatiques libres au cours des vingt-quatre heures (onze cas, la courbe représente la moyenne).

TABLEAU I

Taux spontanés des 17-OHCS plasmatiques libres au cours des vingt-quatre heures (en $\mu\text{g}/100\text{ cm}^3$ plasma).

Cas.	Age (ans).	Heures du nyctémère.															
		0400	0600	0830	0830	0900	0930	1000	1030	1200	1230	1500	1600	1630	1800	2000	2400
J. B...	24			13,0				6,5		5,0				4,0			
J. H...	29			13,8													
				18,3						7,2							
P. M...	50			10,3				9,4		5,0			5,9			5,8	2,3
B. M...	20		13,4	14,3				5,2		7,0		7,6					
				15,5				10,0		9,0			7,7				
H. H...	24	6,0	12,6		9,7	14,4		12,3		3,9						4,9	2,0
R. G...	24			12,8													
L. M...	24	4,0	9,5	15,9													
				18,4													
					13,8		13,0	6,0		5,8						13,7	2,2
A. C...	25	5,8	8,6	19,0	14,7			9,9	8,5	8,7	6,5			9,1		6,5	6,4
A. J...	27			15,4								4,1					
E. E...	28		14,7	21,0				10,7	8,6	5,0		8,8				4,0	4,3
J. A...	22				27,0				8,6						8,0		
Moyennes		5,3	11,8	16,4	16,3	14,4	13,0	8,8	8,6	6,3	6,5	6,8	6,8	6,5	8,0	7,0	3,4

cortisol (17-hydroxycorticostérone ou Compound F de Kendall ou hydrocortisone) ; b) la cortisone (11-déshydro-17-hydroxycorticostérone ou Compound E de Kendall) ; c) enfin, la 17-hydroxy-cortexone (Substanz S de Reichstein).

En l'état actuel de nos connaissances, on considère que le cortisol représente dans le sang la principale de ces substances. Nelson, Samuels et leurs collaborateurs (41) en fournissent une indication par la méthode chromatographique de Burton, Zaffaroni

et Keutmann. En outre, Bush et Sandberg (8), en utilisant la méthode de chromatographie sur papier de Bush, décèlent que le principal stéroïde cortico-surrénalien du plasma, avec ou sans A. C. T. H., est l'hydrocortisone. A partir des importants lots de plasma humain qu'ils ont collectés, ils isolent également mais inconstamment de la corticostérone en quantités cinq à dix fois inférieures à celles du cortisol ; dans un quart des échantillons examinés figure, en outre, la cortisone, mais en quantité minime.

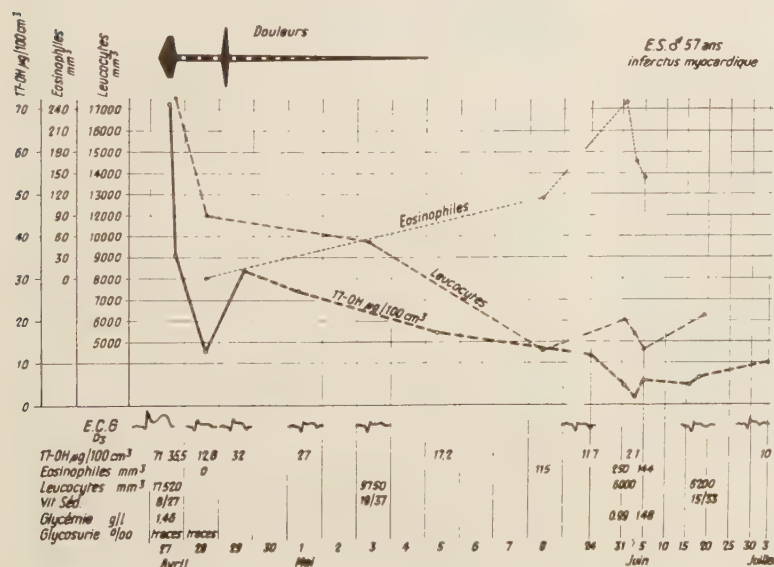


FIG. 2.

Évolution du taux des 17-hydroxy-corticostéroïdes plasmatiques libres au cours d'un cas d'infarctus du myocarde observé dès le début.

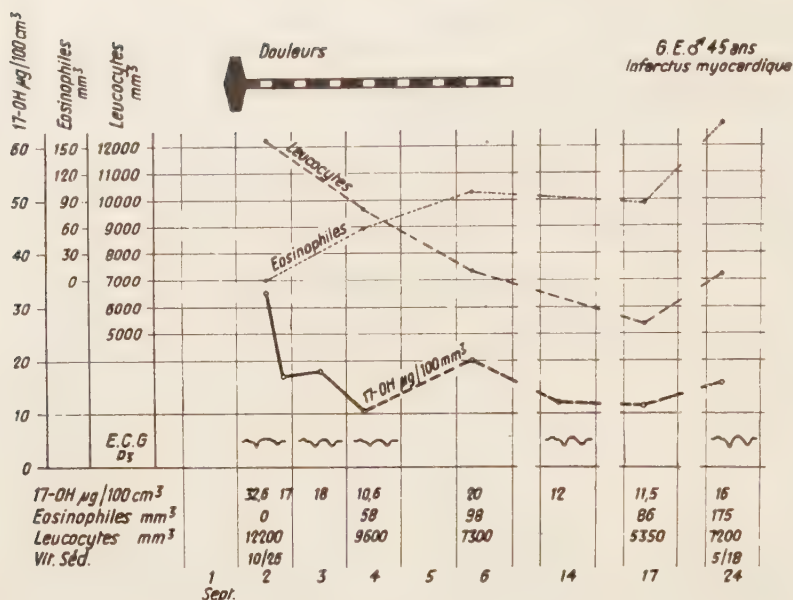


FIG. 3.

Évolution du taux des 17-hydroxy-corticostéroïdes plasmatiques libres au cours d'un cas d'infarctus du myocarde observé au décours de la crise initiale.

I. TAUX PHYSIOLOGIQUES DES STÉROÏDES CIRCULANTS

(Valeurs plasmatiques des 17-OHCS mesurés par la méthode de Nelson et Samuels.)

Seize dosages ont été effectués sur du sang prélevé à jeun entre 8 h et 8 h 30 du matin chez onze sujets masculins normaux dont la moyenne d'âge était de 27 ans. La valeur mesurée est en moyenne de $16,4 \mu\text{g}/100 \text{ cm}^3$ de plasma avec un écart type de $\pm 3,8$ (18). Le tableau I et la figure 1 présentent, pour 100 cm^3 de plasma, les taux spontanés des 17-OHCS mesurés à différentes heures de la journée.

On constate que : a) les taux spontanés les plus élevés sont mesurés à 8 h du matin (12 dosages ; moyenne : $16,4 \mu\text{g}/100 \text{ cm}^3$) et 8 h 30 du matin (quatre dosages ; moyenne : $16,3 \mu\text{g}/100 \text{ cm}^3$) ; b) les taux spontanés les plus bas existent vers minuit (cinq dosages ; moyenne : $3,4 \mu\text{g}/100 \text{ cm}^3$) ; c) les variations spontanées les plus amples des 17-OHCS plasmatiques se produisent de 4 à 10 h du matin. Dans ce laps de temps, les taux se relèvent des valeurs basses de la nuit ; en deux heures, de 4 h à 6 h, ils manifestent une nette augmentation qui connaîtra son maximum à 8 h du matin, tandis que de 8 h à 10 h ils redescendent brusquement. Ainsi survient le matin un important clocher ; d) depuis 10 h du matin jusqu'à minuit, les taux des 17-OHCS restent bas et poursuivent même un lent déclin. De minuit à 4 h, ils sont très bas et se relèvent à peine.

Les taux des 17-OHCS plasmatiques décrivent donc une variation nyctémérale spontanée dont il faut tenir compte dans l'appréciation des résultats en clinique.

II. LA RÉACTION DES GLANDES SURRÉNALES DANS LES AFFECTIONS MÉDICALES

(Taux plasmatiques des 17-OHCS.)

Avec R. S. Mach, M. L. Helmreich, J. Hertoghe, A. F. Muller, A. Falbriard et J. Fabre, nous avons abordé l'étude de ce problème en choisissant des cas qui présentaient des atteintes aiguës, parfois dramatiques (19, 36, 17). Chez quatre moribonds, nous avons obtenu des valeurs de 17-OHCS comprises entre 52 et $120 \mu\text{g}$ pour 100 cm^3 de plasma une à quatre heures avant l'exitus (16). Comme dans ces cas les prélèvements sanguins furent opérés en cours d'après-midi ou de soirée, il faut comparer ces résultats, dont la moyenne est de $80 \mu\text{g}$, avec le taux de contrôle de $6 \mu\text{g}$ à cette période du jour. Dans six cas d'infarctus myocardiques saisis trois à six heures après le début de la crise, les taux mesurés au fort de la douleur vont de 45 à $71 \mu\text{g}$, en moyenne $58 \mu\text{g}$ pour 100 cm^3 de plasma (fig. 2). Dans quatre de ces exemples, la prise de sang a été faite à la période où nos valeurs témoins sont de $6 \mu\text{g}$ et, dans deux autres, au moment où le taux moyen physiologique est de $16,4 \mu\text{g}$ chez nos douze contrôles.

Quatre cas d'infarctus myocardiques testés au décours de la crise (fig. 3 et 4), après sédation importante mais incomplète des douleurs, nous ont fourni des taux compris entre 3 et $33 \mu\text{g}$. Chez trois sujets, les valeurs étaient de 25, 32 et $33 \mu\text{g}$ respectivement, à une période du jour où nos contrôles sont de $6 \mu\text{g}$ en moyenne, et le quatrième malade n'avait que $3 \mu\text{g}$ pour 100 cm^3 , trois jours après le début de la crise, alors qu'il souffrait encore. Ce taux de $3 \mu\text{g}/100 \text{ cm}^3$ est nettement bas, par rapport à nos valeurs témoins

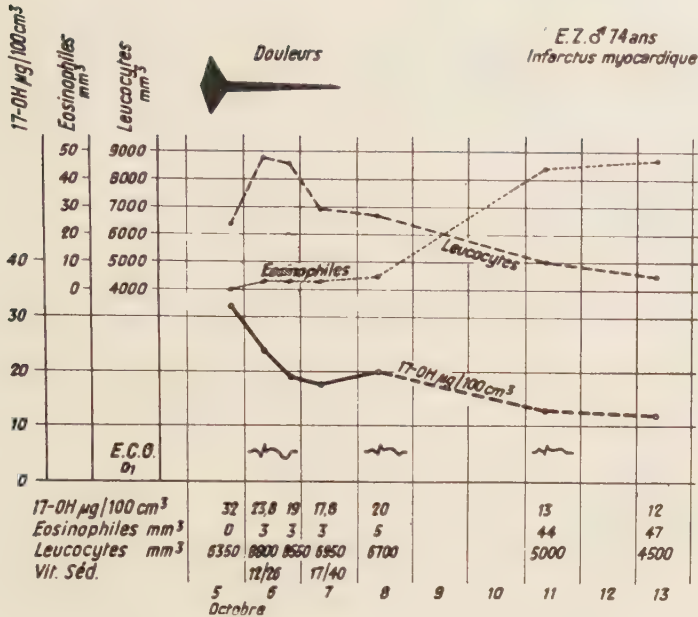


FIG. 4.

Évolution du taux des 17-hydroxy-corticostéroïdes plasmatiques libres au cours d'un cas d'infarctus du myocarde observé au décours de la crise initiale.

de 6,3 µg/100 cm³ à midi. Ce patient, âgé de 50 ans, présentait un état vasculaire général déficient, ayant déjà subi successivement l'amputation des deux jambes pour artérite et gangrène.

Dans trois cas d'angor d'intensité moyenne à modérée, nous mesurons une stéroïdémie entre 22 et 26 µg, donc légèrement augmentée.

Nous avons étudié le taux des 17-OHCS plasmatiques de huit patients atteints de maladies infectieuses. Chez quatre sujets (fig. 5), il s'agissait d'un épisode soudain, violent et récent : deux pneumonies atypiques, une méningite virale et une gastro-entérite aiguë. Ces quatre patients présentaient une fièvre élevée et les taux des stéroïdes s'échelonnaient entre 20 et 37 µg pour 100 cm³ de plasma.

Chez quatre autres malades (fig. 6) avec septicémies à entérocoques ou à staphylocoques, nous avons enregistré des valeurs comprises entre 41 et 102 µg à l'occasion d'accidents aigus survenus au cours de l'évolution (anévrisme mycotique tibial très expansif, embolie rénale, œdème pulmonaire). Deux de ces sujets ne manifestèrent plus qu'une élévation faible de la stéroïdémie lors d'accidents ultérieurs tout aussi aigus.

Nous avons encore estimé la stéroïdémie dans quelques cas particuliers. Deux comas médicamenteux (16) nous ont donné des valeurs de 33 et 35 µg ; dans une pancréatite aiguë en pleine crise, le taux des 17-OHCS était de 50 µg (fig. 7) ; dans un précoma urémique, il était de 42, dans une hémorragie cérébrale de 30, et enfin de 22 dans un cas d'hémiplégie par thrombose. La figure 8 et le tableau II indiquent l'ensemble des résultats personnels auxquels nous venons de nous référer.

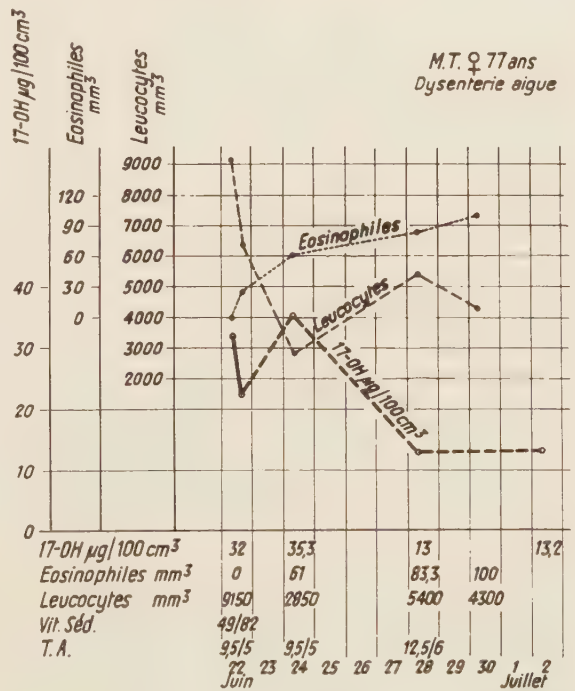
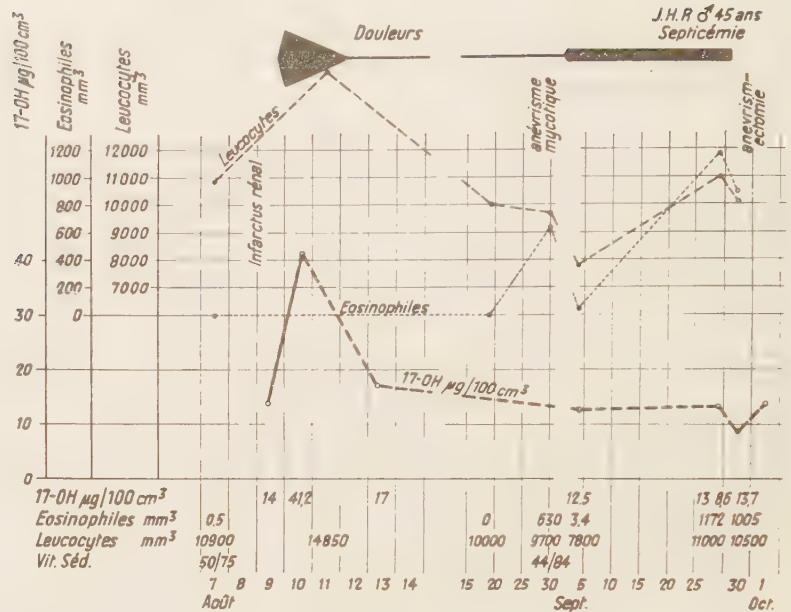


FIG. 5.

Évolution du taux des 17-hydroxy-corticostéroïdes plasmatiques libres au cours d'une gastro-entérite aiguë.

FIG. 6.
Évolution du taux des 17-hydroxy-
corticostéroïdes plasmatiques
libres au cours d'une septicémie.



lyse des faits nous montre que les sujets atteints d'infarctus et calmés, en général, par des opiacés présentent des taux moins élevés que les malades non traités encore en crise. Chez les malades infectieux, les antibiotiques n'ont en eux-mêmes pas d'influence sur les dosages ; de même en est-il des dérivés xanthiques et des barbituriques, ces derniers employés aux doses calmantes. Si ces médicaments interfèrent sur les valeurs que nous mesurons, ce sera vraisemblablement en atténuant les phéno-

mènes morbides aigus auxquels sont en proie les malades. Leur emploi dans les cas cités précédemment devrait donc généralement concourir à affaiblir les facteurs d'agression, non spécifiques, qui engendrent la réaction surrénalienne. Cette dernière apparaît pourtant de manière incontestable.

Les premiers travaux abordant chez l'homme l'étude de la stéroïdémie par la méthode de Nelson et Samuels au cours des états pathologiques ont

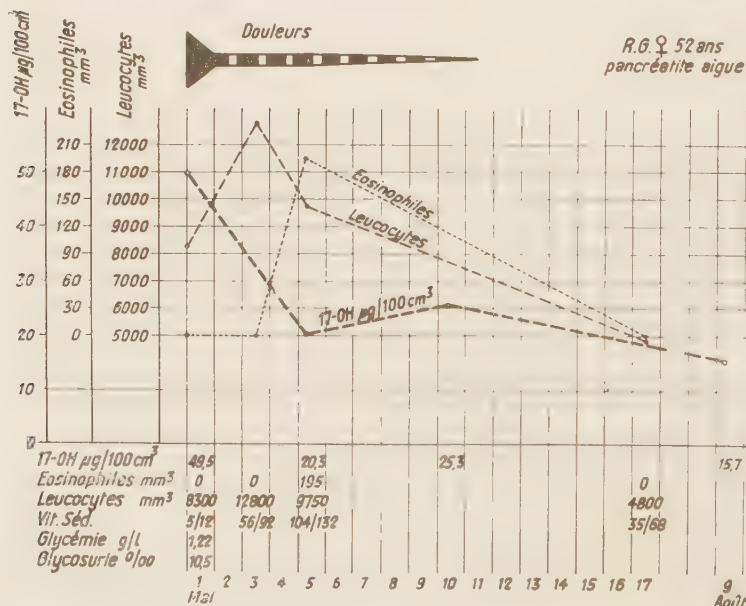


FIG. 7.
Évolution du taux des 17-hydroxy-
corticostéroïdes plasmatiques libres
au cours d'une pancréatite aiguë.

TABLEAU II

Valeurs maximales des 17-OHCS plasmatiques libres observées au cours d'états pathologiques aigus.

Cas.	Sexe.	Age.	17-OHCS plasma (g/100 cm ³).	Heure.	Symptômes dominants.
États agoniques.					
E. C....	O	64	51,5	18 h 15	Coma, bronchopneumonie, thrombose cérébrale.
I. I....	O+O+O+O	68	56,0	18 h 30	Coma, tuberculose pulmonaire, thrombose cérébrale.
L. M. T....	O	85	120,0	20 h 30	Coma, bronchopneumonie, artériosclérose cérébrale.
J. B....	O	80	92,0	11 h 30	Conscience diminuée, collapsus, embolie pulmonaire.
Infarctus myocardiques en crise aiguë (3 à 6 heures après le début).					
E. S....	O	57	71,0	14 h 30	Douleurs suraiguës.
H. B....	O	52	64,0	8 h 30	— —
L. P....	O	65	63,0	8 h 00	— —
A. H....	O	69	58,0	0 h 00	— —
M. M....	O+O+O+O+O	70	49,0	16 h 30	— —
M. I....	O	58	45,0	18 h 45	Angoisse intense, collapsus.
Infarctus myocardiques au décours de la crise (3 à 72 heures après le début).					
G. E....	O	45	32,6	13 h 50	Douleurs calmées.
E. Z....	O	71	32,0	19 h 00	— —
A. H....	O	61	25,0	12 h 00	— modérées, collapsus.
J. S....	O	50	3,0	11 h 30	— fortes.
Angor.					
M. S....	O	79	26,4	11 h 00	Douleurs modérées.
H. Q....	O	58	26,0	9 h 00	— moyennes.
M. M....	O	70	22,4	15 h 00	— —
États infectieux.					
J. L. C....	O	34	34,0	15 h 00	Fièvre à 40,8°, pneumopathie aiguë.
E. E....	O	30	20,0	11 h 30	— — pneumonie atypique.
H. R....	O	20	37,0	23 h 30	Frisson solennel, fièvre par affection virale.
M. T....	O	77	35,3	9 h 00	Collapsus par dysenterie aiguë.
A. S....	O	59	102,0	10 h 00	Douleurs fortes par anévrysme mycotique crural en cas de septicémie.
—	—	—	15,0	14 h 00	Collapsus grave lors de rachi-anesthésie pour anévrysme-mectomie.
J. R....	O	71	31,0	17 h 00	Fièvre élevée en septicémie avec diabète.
—	O	—	63,0	17 h 30	Œdème pulmonaire aigu.
J. H. R....	O	45	41,2	15 h 00	Fortes douleurs par infarctus rénal en septicémie.
—	—	—	12,5	9 h 10	Fortes douleurs par anévrysme mycotique crural.
—	—	—	8,6	11 h 30	Anévrysme-mectomie sous rachi-anesthésie.
H. H....	O	69	13,1	19 h 00	Frisson solennel, fièvre en septicémie.
Cas divers.					
N. P....	O	32	35,0	10 h 10	Coma au dordidène.
F. D....	O	23	33,0	17 h 00	Coma barbiturique.
R. G....	O	52	49,5	0 h 30	Douleurs intenses par pancréatite aiguë.
R. H....	O	48	42,3	11 h 45	Précoma urémique par reins polykystiques.
G. J....	O	62	30,0	20 h 25	Hémorragie cérébrale.
E. A....	O	71	22,0	7 h 00	Hémiplégie par thrombose cérébrale.

comporté certaines erreurs qui semblent s'expliquer par la fugacité de la réaction surrénalienne. En 1951, Nelson et ses collaborateurs (41) ont trouvé que les taux des 17-OHCS des sujets atteints de maladies aiguës ou chroniques ne s'écartent pas de la norme, sauf à l'agonie. C'est seulement chez les moribonds, en effet, que ces auteurs constatèrent des taux fortement élevés : certaines valeurs préagonales voisinaient 50 µg, alors que la norme était de 4 à 10 µg; comme les résultats étaient exprimés pour 100 cm³ de sang total, il faudrait environ les doubler pour les

rapporter au plasma, comme l'usage en a ensuite prévalu.

A leur tour, Ely et ses collaborateurs (14) allaient méconnaître l'élévation des 17-OHCS plasmatiques au cours des états morbides. Leur série comporte trente et un dosages effectués chez vingt-sept enfants malades atteints de rhumatismes, de bactériémies, d'affections virales, métaboliques ou malignes. Dans ce groupe, le taux est en moyenne de $14,9 \pm 2,34$ µg/100 cm³ de plasma, alors que trente et un

dosages effectués pour contrôle chez vingt-six enfants entre 9 mois et 17 ans donnent $10 \pm 1,67 \mu\text{g}$. En fait, seuls quatre malades avaient des taux excessifs, dont l'un à $62,2 \mu\text{g}$; les diagnostics portés dans ces cas particuliers étaient : adénite cervicale, salicylisme, maladie de la nutrition et rhumatisme articulaire aigu ; la situation clinique au moment de la prise de sang ne nous est pas précisée. Ces auteurs font remarquer que les taux trouvés dans les maladies infectieuses, bien que non augmentés, figurent néanmoins parmi les valeurs supérieures de l'éventail normal.

Tyler avec ses collaborateurs (57) sont les premiers à mentionner, dans une brève communication, qu'il existe dans le sang, au cours de différents états pathologiques chez l'homme, une élévation marquée des stéroïdes surrénaliens circulants. Ceci se vérifiera par la suite. La même année déjà, en 1953, Klein et ses collaborateurs (31) publient une étude documentée. Alors que les valeurs de contrôle sont de $13 \pm 1,21 \mu\text{g}$ pour 100 cm^3 de plasma, ce sont des taux de $88,5 \pm 9,6 \mu\text{g}$ que ces auteurs trouvent chez seize enfants atteints de méningites aiguës entre 3 mois et 8 ans. Dans sept cas de pneumonie ou d'amygdalite aiguë avec fièvre élevée, ils mesurent des taux dont la moyenne est $72 \mu\text{g}$, tandis que, pour sept autres cas d'affections respiratoires moins sévères, la stéroïdémie se tient à $20,7 \mu\text{g}$, limite supérieure de la normale.

Kelley et ses collaborateurs (30) observent chez quinze malades atteints de rhumatisme articulaire aigu des taux de $23,1 \pm 1,4 \mu\text{g}$, pendant la première semaine, alors que quarante cas témoins fournissent une moyenne de $12,1 \mu\text{g}$ pour 100 cm^3 de plasma. Pendant la deuxième semaine de l'évolution de la maladie, les taux déjà se normalisent, à $11,8 \pm 2,01 \mu\text{g}$ pour 100 cm^3 ; par la suite, et nous y reviendrons, les taux s'abaissent au-dessous de la norme.

Pour terminer l'étude de la stéroïdémie dans les états médicaux, nous mentionnerons encore un travail de Klein et de ses collaborateurs (32). Ces auteurs, après extraction des stéroïdes libres du plasma, soumettent celui-ci à l'action d'un acide pour hydrolyser les stéroïdes conjugués. Ils obtiennent ainsi, chez quarante-cinq enfants normaux, un taux de stéroïdes conjugués de $4 \mu\text{g}$ et, chez trente adultes, de $8,5 \mu\text{g}$ pour 100 cm^3 de plasma. Le taux des 17-OHCS libres est en revanche le même chez l'enfant et chez l'adulte normal, c'est-à-dire de $13 \mu\text{g}$ pour 100 cm^3 de plasma. Ces mêmes auteurs observent dans sept comas diabétiques, à l'entrée, des taux de stéroïdes libres de $71 \mu\text{g}$ en moyenne, et des taux de stéroïdes conjugués de $36 \mu\text{g}$ en moyenne. Pour onze méningites purulentes, à l'entrée en clinique, la valeur des 17-OHCS libres est de $69 \mu\text{g}$ et celle des conjugués de $25 \mu\text{g}$ pour 100 cm^3 de plasma.

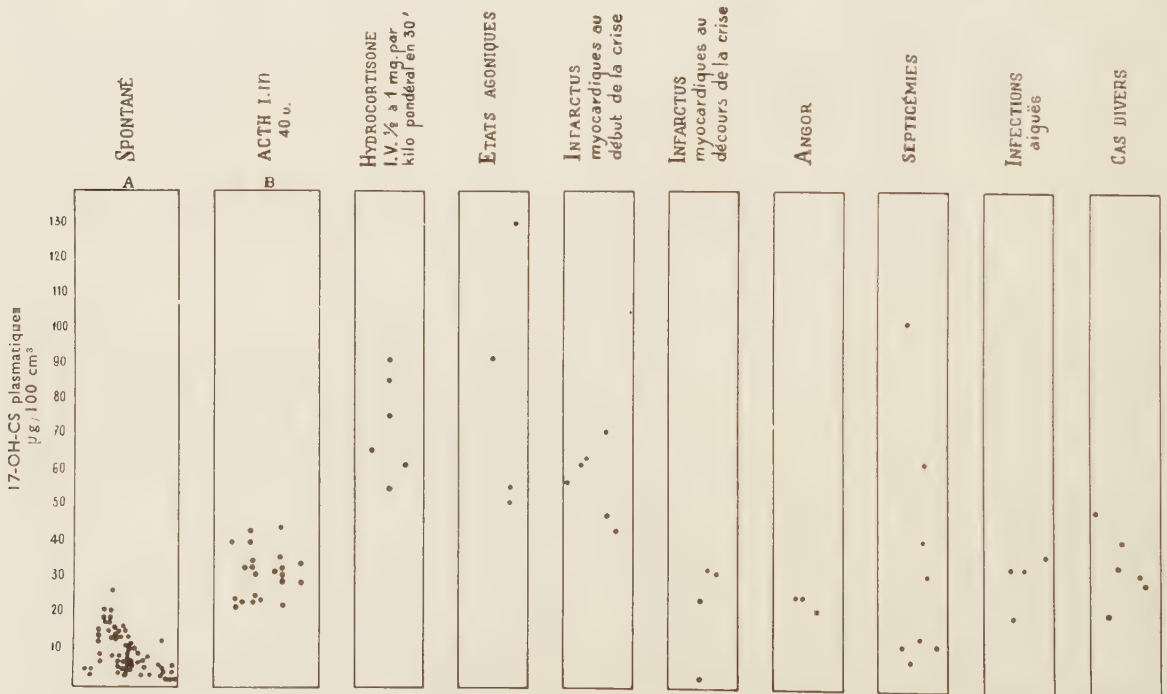


FIG. 8.

Taux des 17-hydroxy-corticostéroïdes plasmatiques libres dans diverses conditions.

Nous venons donc de voir que la majorité des travaux montrent une élévation de la stéroïdémie quand les prélèvements ont été pratiqués au début des états cliniques aigus. Elle a été observée dans les circonstances critiques les plus diverses : accidents vasculaires myocardiques ou cérébraux, acidose diabétique, méningites, rhumatisme articulaire aigu, coma par intoxication médicamenteuse, pneumopathies ou angines, affections digestives, pancréatite ou gastro-entérite, états agoniques de toute étiologie, œdème pulmonaire, précoma urémique.

Nous avons signalé, pour y revenir ultérieurement, quelques cas où la réaction surrénale paraît faible ou absente.

III. LA RÉACTION DES GLANDES SURRÉNALES DANS LES INTERVENTIONS CHIRURGICALES.

(Taux plasmatiques des 17-OHCS.)

Les opérations représentent un type d'agression dont on peut fixer avec précision le début et jusqu'à un certain point l'étendue et l'intensité. A l'approche même d'une intervention, il semble que, sous l'influence des facteurs psychiques, la stéroïdémie tende à s'élever. C'est ce que relevaient Franksson et ses collaborateurs en 1954 (24). Pourtant, la même année, Sandberg et son groupe (46) ne retrouvaient pas ce phénomène : au matin d'un acte chirurgical majeur, leurs douze opérés avaient une stéroïdémie moyenne de $13 \mu\text{g}$ pour 100 cm^3 de plasma, alors que leurs contrôles, quatre-vingt-quatre sujets, présentaient un taux de $13 \mu\text{g}$ également. Reprenant cette question, Franksson et Gemzell (23) en firent une étude plus étendue. A l'exclusion de tout cas endocrinien, ils ont choisi trente-trois malades, dix-huit hommes et quinze femmes âgés de 26 à 75 ans. Le moment de l'intervention leur était indiqué au moins vingt-quatre heures à l'avance. Dans ce groupe, à deux jours de l'opération, le taux moyen des 17-OHCS était de $5,53 \pm 0,52 \mu\text{g}$ pour 100 cm^3 de plasma ; un jour avant elle, il était à $8,5 \pm 1,02 \mu\text{g}$ et, le matin même, il s'établissait, avant l'anesthésie, à $14,51 \pm 1,46 \mu\text{g}$ pour 100 cm^3 de plasma. Nous ne savons comment expliquer la divergence entre les résultats de Sandberg, qui ne trouve pas d'augmentation préopératoire, et ceux de Franksson. Selon l'expérience que nous avons acquise il ne nous surprend nullement qu'à la tension psychique et à l'appréhension corresponde une élévation des stéroïdes circulants.

Après induction de la narcose surviendrait une nouvelle élévation de la stéroïdémie. Franksson et ses collaborateurs (24) ne la trouvent nette que chez trois de leurs vingt opérés. Dans ce groupe, la préparation se faisait par la morphine-scopolamine, puis les sujets subissaient leur intervention sous rachi-anesthésie ou sous pentothal.

Sandberg et ses collaborateurs (46) trouvent plus souvent des élévations. Avec une anesthésie générale au pentothal, au cyclopropane ou à l'éther, sur sept des huit cas mentionnés, la stéroïdémie passe de $12,5$ à $21 \mu\text{g}$ pour 100 cm^3 de plasma. Sur quatre cas d'anesthésie rachidienne, un seul élève son taux de stéroïdes.

Au cours même de l'acte chirurgical, la stéroïdémie continue à s'élever chez onze des douze sujets étudiés par Sandberg (46). Plus l'intervention se prolonge, plus les taux rencontrés sont hauts. Dans cette série, lorsque l'opération dure depuis une heure (sept dosages), le taux moyen des 17-OHCS est de $20 \mu\text{g}$; lorsqu'elle dure depuis deux heures (onze dosages) il est de $31 \mu\text{g}$; depuis trois et quatre heures (dix dosages), il est de $33 \mu\text{g}$ pour 100 cm^3 de plasma. Dans deux cas où l'intervention a duré cinq ou six heures, les taux étaient respectivement de 65 et $42 \mu\text{g}$.

Franksson et ses collaborateurs n'ont pas étudié la stéroïdémie peropératoire, mais ils l'ont mesurée à la fin du processus chirurgical. Celui-ci a duré de une à cinq heures. Pour leurs onze opérés, le taux des 17-OHCS passe de $5,6 \pm 0,9 \mu\text{g}$ avant l'intervention à $31,4 \pm 1,9 \mu\text{g}$ au terme de celle-ci. Dans cette série également, les taux individuels sont en général d'autant plus hauts que l'acte opératoire s'est davantage prolongé (24).

Après la fin de l'intervention, la stéroïdémie poursuit un cours variable. Sandberg (46) a suivi de deux en deux heures, chez trente-trois opérés, le taux des 17-OHCS dès la fin de l'opération, et ceci pendant six heures. Il distingue deux groupes selon leur type d'évolution. Dans six cas où l'opération dure moins de deux heures, les valeurs des 17-OHCS plasmatiques se maintiennent aux environs de $20 \mu\text{g}$ pour 100 cm^3 pendant six heures. Dans le reste des cas, soit vingt-sept, l'opération s'est prolongée au-delà de deux heures et, dans les quatre heures qui suivent, la stéroïdémie, aux environs de $30 \mu\text{g}$ pendant l'opération, continue à augmenter jusqu'à $40 \mu\text{g}$ pour 100 cm^3 , pour se maintenir à ce taux pendant deux heures encore. Dans cette série, les taux n'ont été mesurés qu'au cours des six heures qui succèdent à l'intervention. Mais nous possédons d'autres documents qui nous renseignent sur l'évolution ultérieure des stéroïdes sanguins. Chez dix-neuf enfants, vingt-quatre heures après une opération, Klein et ses collaborateurs (31) mesurent un taux des 17-OHCS de $33,8 \pm 3,5 \mu\text{g}$ pour 100 cm^3 , alors que les valeurs témoins sont, entre les mains de ces auteurs, de $13 \pm 1,21 \mu\text{g}$. Dans quatre de ces dix-neuf cas, la valeur obtenue n'est toutefois pas supérieure à celle de contrôle.

Enfin, Franksson et ses collaborateurs (24), chez onze opérés avec suites chirurgicales simples, observent un type de réaction stéroïdienne particulier : selon ces auteurs, l'hyperstéroïdémie est diphasique et, après s'être maintenue en moyenne

trente-huit heures, elle s'abolit pendant environ vingt-quatre heures, après lesquelles une nouvelle élévation des taux sanguins survient, inférieure à la première et se poursuivant pendant environ quarante-huit heures. Ce mode réactionnel serait propre aux cas d'évolution simple. Ces auteurs ont cinq opérés ayant développé pendant ou après l'intervention un choc fatal et quatre autres cas émaillés de complications chez lesquels la stéroïdémie obéissait aux épisodes critiques. Dans les cinq cas décédés, une à quatre heures avant la mort, le taux des 17-OHCS était très élevé, entre 27,6 et 67 μg , alors que les valeurs normales sont entre 4 et 10 μg .

Il existe donc, dans les cas chirurgicaux, une augmentation des 17-OHCS circulants dont l'importance dépend en général de la durée de l'intervention et de l'étendue du délabrement tissulaire.

IV. LA RÉACTION DES GLANDES SURRÉNALES SOUS L'INFLUENCE DE DIVERS FACTEURS.

(Taux plasmatiques des 17-OHCS.)

a) *Effort musculaire* : A la clinique thérapeutique, Crabbe et ses collaborateurs (11) ont étudié l'influence d'un effort musculaire violent sur le taux de la stéroïdémie (fig. 9, tableau III). Les résultats obtenus ont été rapportés aux valeurs normales que

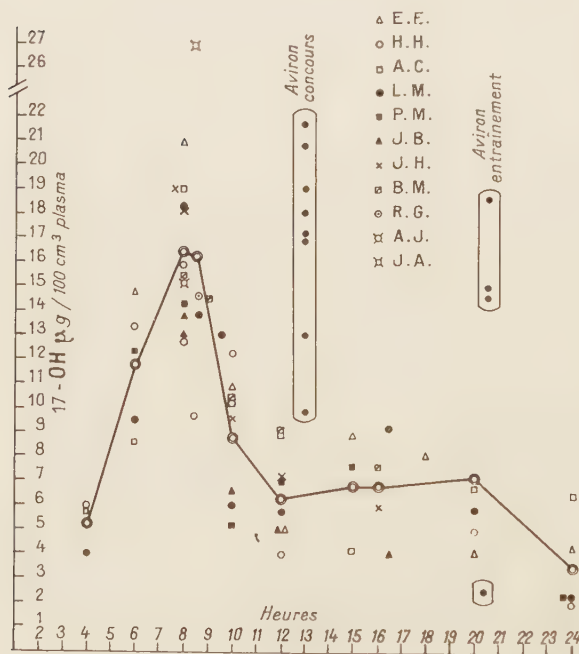


FIG. 9.

Taux des 17-hydroxy-corticostéroïdes plasmatiques libres après un effort physique (exercices d'aviron); comparaison avec les taux au repos.

TABEAU III

Taux des 17-OHCS plasmatiques libres après un effort physique (exercices d'aviron).

	Après 45 mn d'entraînement, le 2 juin 1955, à 20 h 30.	Après la régata, le 5 juin 1955, à 13 h 45.
J. M.	19	21
A. A.	15,5	17,5
B. A.	15	19
R. F.	3,5	23
S.		18
J. P.		13
D.		17
P. C.		10
Moyennes (R. F. exclu)	16,5	17,5
Valeurs au repos à la même heure (moyenne de 9 cas).	6	6,5

Séroïdémie exprimée en microgrammes de cortisol (hydrocortisone) par 100 cm^3 de plasma.

nous avons mesurées dans ce même institut. Huit rameurs âgés de 20 à 27 ans, bien exercés, se sont prêtés à ces expériences. Quatre d'entre eux ont, dès 19 h, subi un entraînement violent de quarante-cinq minutes suivi dans les dix à quinze minutes d'un prélèvement sanguin. Les taux individuels des 17-OHCS mesurés alors s'élevaient à 19, 15,5, 15 et 3,5 μg pour 100 cm^3 de plasma, tandis que, chez neuf témoins, à la même heure, la stéroïdémie est en moyenne de 6 μg pour 100 cm^3 . Huit rameurs, dont les quatre précédents, ont, un autre jour, effectué à environ deux heures d'intervalle (11 h 30 et 13 h 15) deux régates, couvrant 2 000 m, en approximativement sept minutes à chaque reprise. Le sang fut prélevé un quart d'heure après la deuxième arrivée. Chez ces huit sujets, le taux moyen fut de 17,5 μg pour 100 cm^3 de plasma, alors que nos témoins ont en moyenne, à la même heure, 6,5 μg (valeurs individuelles de ces rameurs : 21, 17,5, 19, 23, 18, 13, 17, 10 μg). Kagi (29) constate également une élévation des 17-OHCS plasmatiques survenant tôt après un effort musculaire standardisé (exercice sur une bicyclette ergométrique).

b) *Facteurs psychologiques* : Nous avons déjà vu que l'appréhension et la tension psychique influent sur la stéroïdémie, l'élévation graduelle des 17-OHCS des patients de Franksson à l'approche d'une intervention chirurgicale pouvant s'interpréter dans ce sens (23). Dans les cas d'infarctus du myocarde, nous avons constaté que la stéroïdémie est la plus élevée quand la douleur et l'angoisse sont les plus vives. Bayliss, dans la discussion d'un travail présenté par Forsham (1), mentionne une augmentation des 17-OHCS à 22 μg pour 100 cm^3 chez un médecin s'apprêtant à donner une conférence, et nous-même mesurons à 14 h une valeur de 20 μg chez une jeune femme en proie à un conflit psychologique.

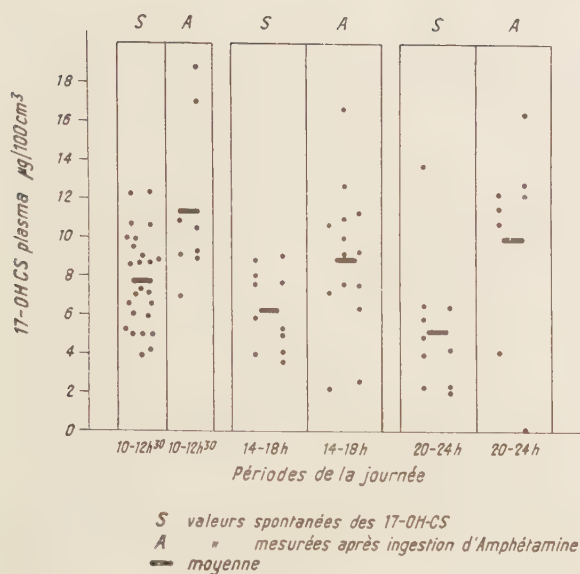


FIG. 10.

Comparaison entre les taux spontanés des 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques libres (S) et les taux de ces stéroïdes deux à huit heures après amphétamine (A), à trois périodes sélectionnées du nyctémère. Le trait indique la moyenne pour chaque colonne.

c) *Électrochoc*: En 1951, Nelson et ses collaborateurs (40) signalaient déjà que l'électrochoc entraîne une augmentation nette et rapide des 17-OHCS plasmatiques. En 1954, Bliss (3) a publié, avec ses collaborateurs, les résultats qu'ils obtiennent par la production d'électrochocs selon différentes techniques. Vingt-deux études sur neuf sujets en psychose schizophrénique aiguë ont montré une augmentation moyenne de la stéroïdémie de $7 \mu\text{g}/100 \text{ cm}^3$ se manifestant un quart d'heure à une heure après les convulsions. Cette élévation survient même si les secousses musculaires sont empêchées par la diphényl-hydantoïne. Elle se compare à l'effet qu'entraîne l'injection intraveineuse rapide de 0,1 à 1 unité de cortrophine.

d) *Agents pharmacodynamiques*: Avec A. F. Muller, A. Falbriard et A. M. Riondel, nous avons montré que la prise d'excitants du type des psychamines stimule la stéroïdémie (39). L'élévation est réelle mais minime.

Au cours de douze expériences, dix sujets normaux âgés de 22 à 33 ans ont reçu de fortes doses de *d*-amphétamine, en général 15 mg, suivie deux heures plus tard de 10 autres milligrammes. La prise du médicament a été instituée à différentes heures et les résultats ont été groupés sur trois périodes du jour pour tenir compte de la variation nycthémerale spontanée des 17-OHCS (fig. 10 et 11, tableau IV). Entre 10 et 12 h 30, sur du sang prélevé deux à quatre heures après l'ingestion de la première dose, huit dosages

nous donnent en moyenne $11,4 \mu\text{g}$ au lieu de $7,7 \mu\text{g}$ chez les sujets témoins. Entre 14 et 18 h, deux à sept heures après la prise d'amphétamine, le taux moyen pour quatorze dosages est de $8,9 \mu\text{g}$ au lieu de $6,3 \mu\text{g}$ pour 100 cm^3 de plasma. Enfin, huit dosages sur du sang prélevé entre 20 et 24 h, deux à huit heures après l'absorption initiale d'amphétamine, fournissent une moyenne de $10 \mu\text{g}$ au lieu de $5,2 \mu\text{g}$. Aux trois périodes considérées, l'amphétamine a donc élevé la stéroïdémie, respectivement de 4, de 2,5 et de $5,2 \mu\text{g}$ par rapport aux témoins. Cette dernière augmentation est statistiquement significative.

Nelson et ses collaborateurs (45) ont cherché à

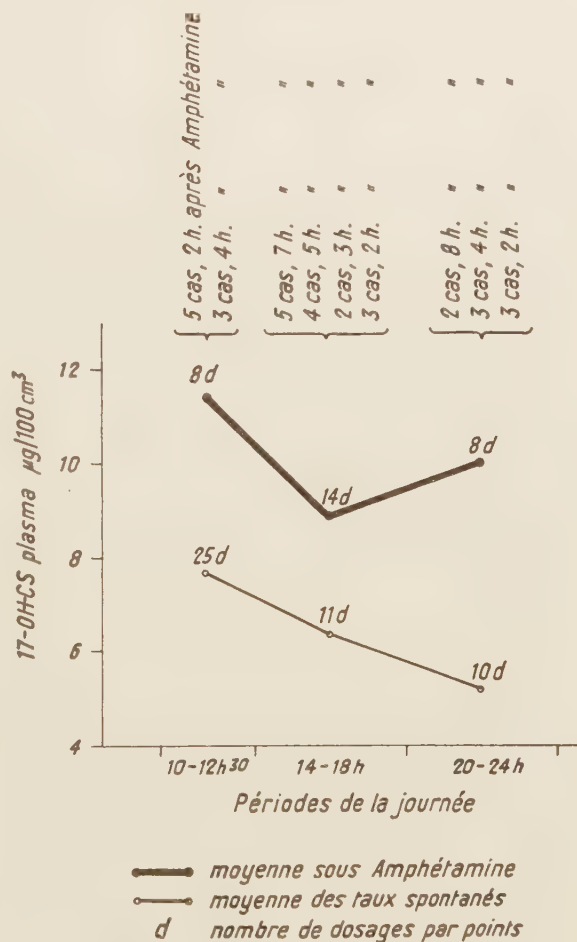


FIG. 11.

Courbes moyennes des 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques libres mesurés au cours de trois périodes distinctes du nyctémère. Le trait large indique les valeurs mesurées deux à huit heures après la première dose d'amphétamine (15 mg), le trait fin représente les valeurs spontanées chez les sujets témoins, aux mêmes périodes du jour. Les chiffres indiquent le nombre de dosages (d) par périodes.

TABLEAU IV

Résultats généraux concernant les 17-OHCS libres du plasma et certains éléments figurés du sang, six à huit heures après la prise d'au moins 15 mg d'amphétamine, chez dix sujets. Les astérisques indiquent chacun la prise de 5 mg de cette substance.

Cas.	Sexe.	Age.	17-OHCS $\mu\text{g}/100\text{ cm}^3\text{ plasma}$				Éosinophiles.						Leucocytes.					
							Nb absolu par mm^3		P. 100 Nb initial.		Nb absolu par mm^3		P. 100 Nb initial.		Nb absolu par mm^3		P. 100 Nb initial.	
			8 h 30 ***	10 h 30 **	12 h 30	15 h 30	8 h 30				12 h 30				8 h 30			
A. M...	♂	33	6,45	10,9	7,0	7,6	103	100										
E. E...	♂	30	14,3	9,1	8,9	10,7	157	100	58	37	47	30	6 050	100	8 300	137	5 450	138
A. F...	♂	31	16,3	8,8	10,5	2,2	161	100			50	30	6 800	100			7 500	110
M. M...	♂	22					177	100			70	28	9 650	100			8 200	85
J. W...	♂	23					137	100			78	57	10 500	100			11 400	109
			10 h 30 ***	12 h **	15 h	17 h	10 h 30				15 h				10 h 30			
B. M...	♂	22	12,4	9,3	7,2	11	125	100	91	73	64	51	5 500	100	8 400	153	9 050	165
A. A...	♂	23	10,6	17,0	12,7	10	97	100	52	54	58	59	5 050	100	7 350	146	8 000	158
			***	**														
R. M...	♂	23	4,2	7,6	9,2	10,7	131	100	200	153			6 900	100	8 300	120		
R. B...	♂	25	7,1	9,3	6,4	4,1	218	100	228	105			5 600	100	7 150	128		
			16 h ***	18 h **	20 h	24 h	16 h				20 h				16 h			
A. M...	♂	33	3,6	2,6	11,5	0	507	100	612	121	389	77	4 050	100	4 200	104	3 300	81
E. E...	♂	30	5,0	11,3	12,3	16,4	106	100	54	51	46	43	5 250	100	4 250	81	3 800	72
J. C...	♂	27	5,4	16,7	12,2	12,8	231	100	249	108	200	87	6 100	100	5 900	98	8 200	135

déterminer l'influence de l'adrénaline sur la stéroïdémie endogène ou élevée par l'injection d'A. C. T. H. de cortisone et d'hydrocortisone chez l'homme. Cette hormone n'a pas d'effet sur le taux des stéroïdes circulants. Dans une remarquable étude, Bliss et ses collaborateurs (2) ont étudié les taux des 17-OHCS après l'administration d'insuline, d'histamine et d'un pyrogène. Ils ont encore examiné la stéroïdémie à l'occasion des malaises provoqués par l'ingestion d'alcool après l'administration d'antabuse.

Dans certaines des expériences de Bliss (2), l'insuline a été administrée à des doses agressives hypoglycémiantes. Cinq sujets masculins ont reçu de l'insuline ordinaire, un dixième d'unité par kilo de poids corporel, soit de 6,4 à 8,4 unités en intraveineuse à jeun le matin à 8 h. Après trente minutes, la glycémie de ces cinq hommes avait en moyenne passé de 74 à 19 $\text{mg}/100\text{ cm}^3$. Il survint sans exception une augmentation précipitée de la stéroïdémie, déjà nette après trente minutes : 19,8 μg en moyenne contre 12,6 μg au début, à 8 h. Les taux moyens après une heure étaient de 25,2 μg , après une heure trente de 28,3, après deux heures de 18,7 μg , puis, aux quatrième et huitième heures, ils passaient respectivement à 12,4 et 14,2 $\mu\text{g}/100\text{ cm}^3$. On constate donc que l'hyperstéroïdémie touchait à son maximum soixante à quatre-vingt-dix minutes après injection d'insuline, c'est-à-dire environ trente à soixante minutes après que l'hypoglycémie avait atteint son niveau le plus bas. Parmi les élévations maximales,

citons un cas où les 17-OHCS, de 11 initialement, s'élevaient à 34 μg après quatre-vingt-dix minutes et un autre où, en une heure, ils s'élevaient de 8 à 30 $\mu\text{g}/100\text{ cm}^3$.

Ces mêmes auteurs, en injectant un pyrogène bactérien, purent observer une nette ascension de la stéroïdémie : celle-ci s'amorçait après quinze minutes déjà, soit plus d'une heure avant la fièvre au cours de neuf expériences chez sept hommes ayant reçu 0,25 μg de Piromen par kilo de poids corporel. En deux heures, la stéroïdémie initiale avait en moyenne environ doublé, passant de 15,9 à 28,7 μg . Parmi ces sujets, un seul n'eut qu'une médiocre élévation de ses stéroïdes ; la réponse la plus accusée porta le taux de 14 à 40 μg en deux heures. L'injection d'une dose moindre de ce pyrogène, 0,05 μg par kilo, n'en provoqua pas moins, chez quatre sujets, une hyperstéroïdémie très comparable à la précédente, se maintenant presque égale deux et trois heures après l'administration (moyenne : 28,3 et 30,5 μg respectivement contre 18 μg à 8 h, au commencement des expériences).

L'ingestion d'alcool chez des sujets recevant de l'antabuse s'accompagna de rougeurs faciales avec malaises, faiblesse, nausées et tachycardie. Dans les trois cas observés survint une élévation de la stéroïdémie. Comme l'adrénaline et l'histamine interviennent dans la physiologie ou la physiopathologie humaine, nous reparlerons de ces substances lorsque nous envisagerons le mécanisme de la réponse hypophysosurrénale à l'agression.

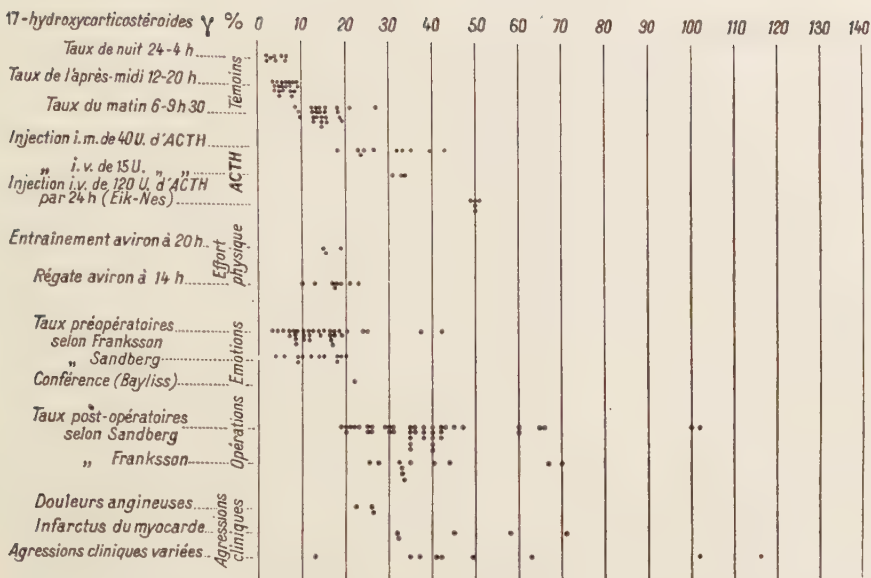


FIG. 12.

Taux des 17-hydroxy-corticostéroïdes plasmatiques libres trouvés chez des sujets normaux et au cours de différentes agressions.

Nous venons donc de voir que l'effort musculaire, les états de tension psychique ou d'excitation mentale, les convulsions provoquées par l'électrochoc ou l'hypoglycémie, la fièvre, etc., provoquent une élévation nette du taux des 17-OHCS circulants.

V. AMPLIEUR DE LA RÉACTION SURRÉNALIENNE AUX AGRESSIONS.

(Signification des valeurs des 17-OHCS.)

A la figure 12 sont représentés les taux des 17-OHCS rencontrés en diverses situations (37). On voit que, dans maintes agressions spontanées ou provoquées, le taux de la stéroïdémie atteint chez l'homme des valeurs que l'injection d'A. C. T. H. peut susciter. Nous en avons une illustration par la figure 13 et nous en montrons des exemples au tableau V, où sont mis en parallèle l'effet d'une injection brusque de 15 U. d'A. C. T. H., celui d'un pyrogène bactérien ou d'un choc insulinique qui tous élèvent la stéroïdémie aux environs de 30 $\mu\text{g}/100 \text{ cm}^3$ de plasma. Les taux de cet ordre que nous avons rencontrés dans diverses affections médicales, par exemple au cours de l'angine de poitrine, de certains épisodes infectieux, et dans des opérations mineures, pourraient donc être compatibles avec un passage massif dans le sang de corticostimuline endogène. Il n'en est pas toujours ainsi, comme le montre la figure 14, et dans maints autres cas, ainsi que Tyler (57) l'a le premier signalé, l'hyperstéroïdémie dans l'agression atteint des niveaux qu'aucune stimulation par l'A. C. T. H. exogène ne saurait reproduire. Bliss et ses collaborateurs (44), en injectant brusquement dans la veine 30 U. d'A. C. T. H., ont constaté que l'effet de la stimu-

line atteignait en général son maximum à la deuxième heure : à ce moment, pour huit cas étudiés, le taux moyen s'élevait à 34,9 μg , alors qu'il était de 16,8 μg au commencement de l'expérience. Dans cette série, la valeur la plus haute s'inscrivait à 62 μg .

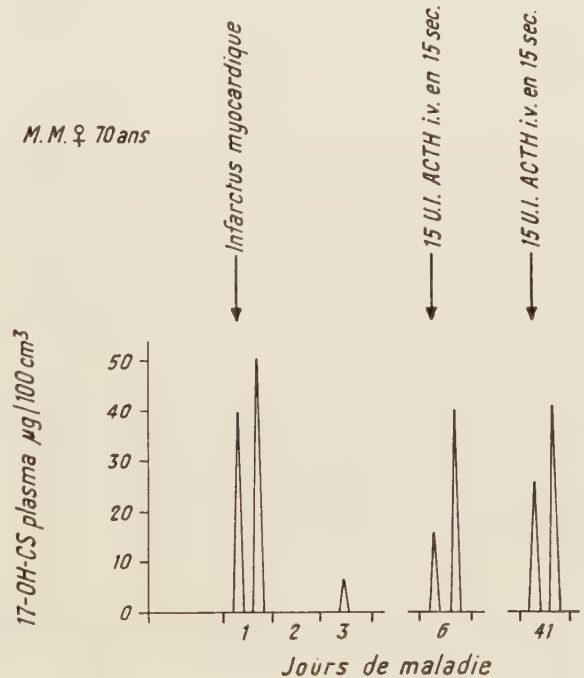


FIG. 13.

Comparaison entre les taux plasmatiques des 17-hydroxy-corticostéroïdes libres mesurés lors d'un infarctus myocardique, puis à l'occasion de tests à l'A. C. T. H.

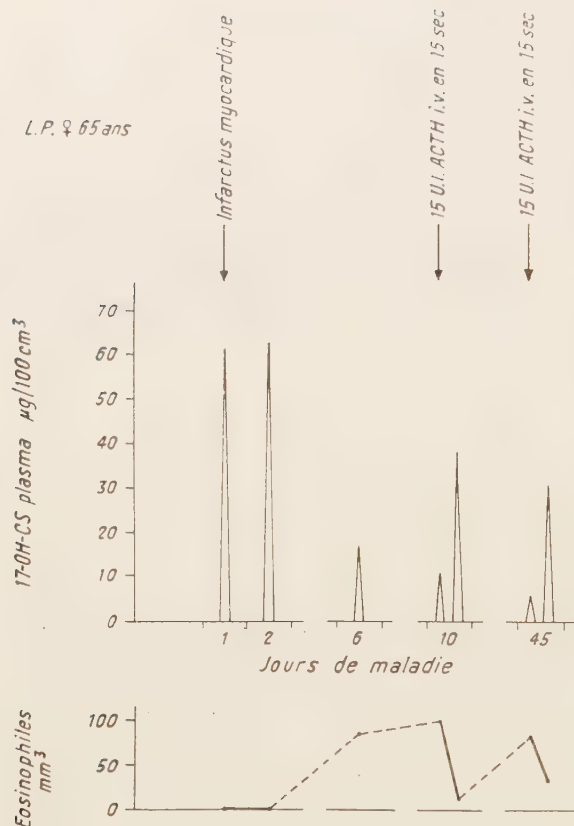


FIG. 14.

Comparaison entre les taux plasmatiques des 17-hydroxycorticostéroïdes libres mesurés lors d'un infarctus myocardique, puis à l'occasion de tests à l'A. C. T. H.

Nous avons, à la Clinique thérapeutique, testé dix sujets normaux par l'injection intramusculaire de 40 U. d'A. C. T. H. (18) (fig. 15, tableau VI). L'effet maximum s'observait entre les deuxième et troisième heures, où les taux moyens étaient respec-

tivement de 31,3 et 30,2 μg , alors qu'ils étaient de 16,5 μg pour 100 cm^3 à 8 h du matin, moment de l'injection. Dans ce groupe, le taux maximum s'élevait à 43 μg .

Eik-Nes et ses collaborateurs (13) ont cherché le mode d'administration et la dose d'A. C. T. H. pour lesquels s'obtiendrait une stimulation maximale de la surrénale. Ils ont ainsi déterminé que l'infusion en six heures de 25 U. d'A. C. T. H. répondait à ce but : la stéroïdémie passait, dans ces conditions, de 10 au début à 42 μg à la fin de l'infusion. Sur les vingt-quatre tests présentés dans cette publication, on ne trouve à la sixième heure du goutte-à-goutte que quelques valeurs situées entre 50 et 60 μg , aucune n'excédant ce dernier chiffre. Pour neuf tests effectués en six heures avec 50 U. d'A. C. T. H., la moyenne des 17-OHCS passe de 13 à 47 μg , le taux le plus élevé atteignant 63 μg . En prolongeant les infusions ou en les renouvelant successivement, on n'obtient pas davantage. Ainsi, un goutte-à-goutte poursuivi pendant quarante-huit heures à raison de 40 U. chaque huit heures ne permet pas d'élever la stéroïdémie au-delà de 50 μg environ. Nous pouvons donc considérer que 50 à 60 μg représentent la limite du taux des 17-OHCS plasmatiques au-delà de laquelle une stimulation même massive et continue de la surrénale ne permet pas d'aller. Or, chez les moribonds, le taux des 17-OHCS est très élevé ; dans deux de nos cas, nous les avons trouvés à 92 et 120 μg pour 100 cm^3 de plasma. Dans un travail de Sandberg (47), parmi les soixante-six moribonds que lui-même et son groupe viennent d'étudier, des valeurs extrêmement hautes ont été rencontrées : dans seize cas, les taux dépassent 80 μg et, dans trois cas, ils vont de 153 à 260 μg . Lors du développement d'un anévrisme tibio-péroné, nous avons trouvé 102 μg . Les diabétiques dans le coma ont des taux de 71 μg en moyenne et les méningites de 69 μg (32).

Pour interpréter l'ampleur de l'hyperstéroïdémie rencontrée dans l'agression, nous pouvons aussi la comparer à celle que nous observons après adminis-

TABLEAU V

Taux des 17-OHCS plasmatiques libres après administration d'A. C. T. H., d'insuline et d'une substance pyrogène (d'après Bliss et ses collaborateurs [2,4]).

	Heures à partir des injections.						
	0 h (8 h matin).	1/4 h	1/2 h	1 h	2 h	4 h	
A. C. T. H. I. V., 15 U. en trente secondes.	16,7	22,8		29,2	32,7	19,2	10 sujets. 21 tests.
Pyrogène I. V. 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$.	15,9	23,0		19,1	28,7	21,7	7 sujets. 9 expériences.
Insuline I. V. 0,1 u./kg.	12,6		19,8	25,2	18,7	12,4	5 sujets. 5 expériences.

TABLEAU VI

Variations des 17-OHCS plasmatiques libres après A. C. T. H.

Cas.	Age (ans).	17-OHCS : $\mu\text{g}/100\text{ cm}^3$ plasma.						Éosinophiles/mm ³ .		
		0	1	2	3	4	8	0	4	8
		heures après l'injection.								
L. M....	24	14,7	22,6	24,4		20,0	6,3	222	27	75
G. M....	21	19,0	30,4	39,8	33,0	25,0	5	83	8	17
A. J....	27	15,4		23,8	24,4	16,0	5	167	44	61
J. B....	24	13,8	23,9	35,2		11,7	10,2	122	31	25
B. M....	20	14,4	18,2		31,2	30,0	4	70	19	42
R. G....	24	15,9	21,2	26,9	32,4	35,4	13,2	278	72	22
H. H....	24	12,8	23,0	23,0		22,5	6,2	103	31	17
J. A....	22	27,0	39,6	43,0		27,7	5,0	244	44	36
J. H....	29	18,3		33,4	37,1	33,4	12,0	125	28	58
R. J....	28	14,0		32,0	23,0	14,5	2,0	125	22	64
Moyenne		16,5	25,6	31,3	30,2	23,6	6,7			

tration de stéroïdes synthétiques. C'est l'administration d'hydrocortisone qui paraît la plus indiquée puisque c'est cette substance que la surrénale décharge principalement dans le sang. Nous avons donné à cinq sujets en trente minutes une infusion d'hydrocortisone calculée à raison de 0,5 mg par kilo de poids corporel, et les stéroïdes circulants ont

été suivis pendant huit heures (tableau VII) (12). Le taux initial moyen à 8 h du matin était, dans ces expériences, de 14,5 μg ; après une heure, c'est-à-dire à trente minutes de la fin du goutte-à-goutte, nous mesurons 64,6 μg ; après deux heures, 34,4 μg ; après quatre heures, 21,8 μg ; après six heures, 8,8 μg , et après huit heures, 3,2 μg . Les taux les plus élevés consécutifs à cette administration se dispersaient entre 57 et 76 μg , ils s'abaissaient déjà de moitié après une heure. Chez deux sujets, nous avons infusé en trente minutes la dose de 1 mg par kilo et, trente minutes plus tard, le taux des 17-OHCS était, chez l'un, de 92,3 μg et de 87,7 μg chez l'autre.

Brown et ses collaborateurs (7) ont de leur côté effectué la même expérience. Chez onze sujets, une heure après le début d'une infusion de 1 mg d'hydrocortisone par kilo de poids corporel, ils ont obtenu une moyenne de 75,7 μg , les taux individuels se dispersant entre 100 et 56 μg pour 100 cm^3 . Même si l'on mesure la stéroïdémie à la fin du goutte-à-goutte et non trente minutes après son achèvement, les taux obtenus dans de telles conditions sont comparables à ceux qu'on observe après une agression majeure. Sayers et son groupe (48) constatent, dans sept tests où ils infusent en vingt à quarante minutes 100 mg d'hydrocortisone, une valeur moyenne de 135 μg pour 100 cm^3 de plasma, la même pour des Addisoniens et des normaux. Ils utilisent la méthode fluorescente de Sweat avec laquelle ils obtiennent un taux de 17-OHCS spontané très voisin du nôtre (13 μg pour 100 cm^3).

Les glycocorticoïdes circulants peuvent donc, lors de certaines agressions, s'élever à des taux qu'une stimulation par l'A. C. T. H. exogène ne peut pas provoquer ; ils sont comparables à ceux qu'on rencontre après l'injection brusque de 50 à 100 mg d'hydrocortisone exogène. Nous aurons dans ces cas à rechercher, en dehors d'une sécrétion d'A. C. T. H., les

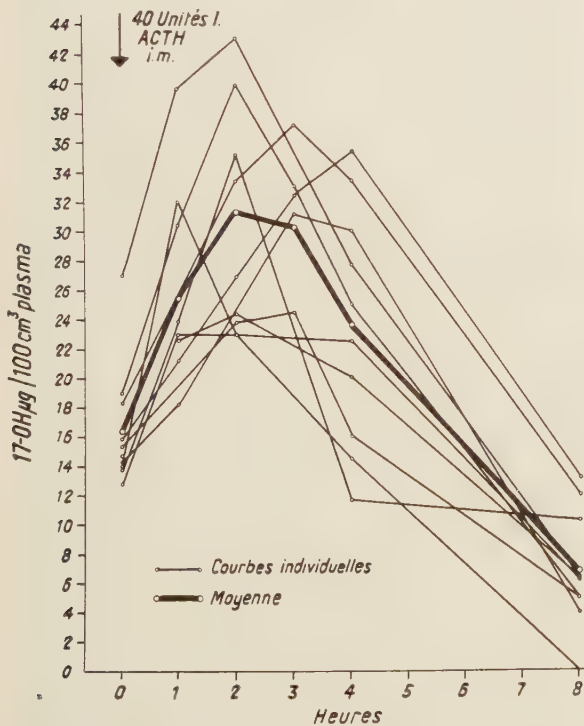


FIG. 15.

Variations des 17-hydroxy-corticostéroïdes plasmatiques libres après A. C. T. H. En traits gras, les taux moyens.

mécanismes qui permettent une telle augmentation des 17-OHCS. Auparavant, nous allons envisager les facteurs qui déclenchent la réaction de l'axe hypothalamo-surrénalien quand survient une agression.

VI. DÉCLENCHEMENT ET DURÉE DE LA RÉACTION SURRÉNALIENNE.

L'ascension de la stéroïdémie, et, partant, la stimulation surrénalienne qu'elle devrait traduire, apparaît comme un phénomène qui se déclenche très rapidement, lors des agressions. Nous avons déjà dit que, dans les états pathologiques intenses d'installation subite comme nos cas d'infarctus myocardique, nous mesurons, après trois à six heures déjà, des taux de 17-OHCS plasmatiques très fortement élevés. Klein (31), chez sept comas diabétiques, trouve, à leur arrivée en milieu hospitalier, un taux moyen de 17-OHCS de 71 μg pour 100 cm^3 de plasma; après vingt-quatre heures de traitement, ce taux n'est plus en moyenne que de 24 μg . Chez des enfants méningitiques, au moment de l'entrée, pour onze cas, la moyenne des valeurs s'établit à 69 $\mu\text{g}/100 \text{ cm}^3$; chez quatre cas réétudiés le lendemain, le taux moyen est redevenu normal, à 13 μg . Chez les opérés également, la stéroïdémie s'élève très rapidement. Mais ce sont des agressions standardisées, intenses et très courtes, comme l'injection de pyrogène ou d'insuline, qui vont permettre de suivre comme à la trace le mouvement des stéroïdes du sang.

En 1951 déjà, Nelson (40) signalait une ascension caractérisée des 17-OHCS plasmatiques quinze minutes après production de l'électrochoc. Ce fait a été confirmé par Bliss (3). Il suffit également de quinze minutes pour que l'injection de pyrogène marque son influence sur les stéroïdes circulants : de 15,9 μg initialement, on les trouve alors à 23 μg dans neuf cas de Bliss ; l'hyperstéroïdémie persiste encore quatre heures après l'injection (2).

Dans les chocs insuliniques, trente minutes après l'injection, les taux sanguins déjà réagissent, passant de 12,6 à 19,8 μg ; huit heures plus tard, ils ne se sont pas encore normalisés, demeurant à 14,2 μg pour la moyenne de cinq cas. L'élévation des 17-OHCS survient aussi promptement à l'occasion des efforts musculaires puisque, dans les expériences de Crabbé (29), on la constate dans les quinze minutes qui succèdent à trois quarts d'heure d'aviron.

Il est intéressant de rapprocher deux expériences distinctes de Bliss (2, 4) pour montrer les similitudes existant entre l'injection veineuse brusque d'A. C. T. H., d'une part, et d'un pyrogène, d'autre part (tableau V). Dans les affections médicales à début moins brutal, nous ne trouvons d'hyperstéroïdémie marquée qu'au moment d'un épisode agressif ou lors d'une phase critique particulièrement angoissante pour le malade; le reste du temps, le taux des stéroïdes est légèrement élevé ou dans les limites physiologiques. La durée de l'hyperstéroïdémie est le plus souvent brève et excède rarement une semaine. Les états chroniques offrent cependant des réactions variables.

Comme nous venons de le mentionner à l'occasion du déclenchement de la réaction surrénalienne, dans les cas d'infarctus du myocarde, dans les comas diabétiques et les méningites aiguës, on assiste, sauf complication nouvelle, à une flèche d'hyperstéroïdémie qui s'abolit après un à deux jours. Dans les évolutions post-opératoires compliquées d'épisodes intercurrents (24) et dans les états agoniques (47), l'élévation du taux des stéroïdes peut persister pour plusieurs jours successifs. Kelley avec ses collaborateurs (30) trouvent une stéroïdémie augmentée dans la première semaine du rhumatisme articulaire aigu; dès la deuxième semaine, cependant, le taux redevient normal chez ces patients et on observe même une diminution des 17-OHCS à partir de la troisième semaine, puisque le taux circulant

TABLEAU VII

Taux des 17-OHCS plasmatiques libres après l'infusion rapide d'hydrocortisone à des sujets normaux (1/2 et 1 mg par kilogramme de poids corporel administrés en trente minutes).

		Heures à partir du début de la perfusion d'hydrocortisone.					
		0	1	2	4	6	8
1/2 mg/kg.	Ch	18,5	67,8		26,2		7,3
	Si	16,4	76,0				
	Je	15,0	63,0		22,3		1,0
	Dz	14,3	57,0	31,0	15,0	3,5	1,0
	Or	8,5	59,2	37,8	23,7	14,1	5,6
Moyenne		14,5	64,6	34,4	21,8	8,8	3,2
1 mg/kg.	Dz	13,9	92,3	66,4	30,8	12,7	3,0
	Or	12,3	87,7	62,0	30,7	14,7	1,2
Moyenne		13,1	90,0	64,2	35,2	13,7	2,1

est de 5,9 μg en moyenne au lieu de 12,1 $\mu\text{g}/100\text{ cm}^3$ normalement.

Parmi nos septicémiques, nous avons déjà relevé, dans certains cas évoluant depuis plusieurs mois, l'absence de réponse stéroïdienne sanguine en dépit de certaines complications aiguës ou suraiguës ; dans d'autres cas, par exemple d'infarctus myocardiques successifs, nous avons en revanche retrouvé à chaque épisode une flèche d'hyperstéroïdémie caractérisée. Il en est de même lors de la répétition de chocs hypoglycémiques puisque, chez des sujets soumis à ce traitement depuis des mois, dont certains totalisaient quarante heures de coma, il n'apparut pas, selon Bliss (3), de réduction de la réactivité surrénalienne.

L'ascension de la stéroïdémie en réponse aux agressions est donc un phénomène d'apparition rapide et de durée généralement courte.

VII. NATURE DES FACTEURS GÉNÉRATEURS DE L'HYPERSTÉROÏDÉMIE.

"Stressor: Preponderantly non specific agent which both damages and stimulates defense" (Hans Selye) (le stressor est un agent généralement peu spécifique qui stimule et en même temps entame les défenses de l'organisme).

Si, anticipant sur notre exposé, nous acceptons l'idée que l'hyperstéroïdémie est le résultat exclusif d'une stimulation surrénalienne provoquée par une agression, nous devons reconnaître que les agents du stress sont effectivement très peu spécifiques. Les causes d'agression peuvent être multiples et nous en avons décrit différents types dans un paragraphe précédent. Dans d'autres publications (19, 36, 17), nous avons relevé le rôle de la douleur et de l'angoisse dans la genèse de l'hyperstéroïdémie. L'observation de nos cas cliniques d'infarctus nous avait montré que les taux des 17-OHCS étaient les plus élevés au moment des douleurs les plus vives. Par exemple, dans six cas examinés en pleine crise, nous avons mesuré des taux compris entre 45 et 71 μg , alors que pour trois autres sujets, à quelques heures du début de l'obstruction vasculaire, les douleurs étant toutefois presque calmées, nous obtenions les taux respectifs de 25, 32 et 33 μg . Chez un de nos malades, la thérapeutique anti-algique s'accompagnait, en l'espace de deux heures trente, d'une baisse de la stéroïdémie de 71 à 32 μg pour 100 cm^3 de plasma.

A la suite de leurs expériences, Bliss et ses collaborateurs (2), eux, pensaient que, dans tous les cas où ils provoquaient chez l'homme une augmentation de la stéroïdémie, il existait une participation du système nerveux central. Ainsi, chez cinq sujets, l'infusion d'histamine, quand elle était bien tolérée,

n'amenait aucune élévation des stéroïdes, mais, chez un sixième, la même dose administrée plus précipitamment occasionnait des nausées, vomissements et lipothymies, et provoquait une hyperstéroïdémie à 31 puis 34 μg . Dans des études d'hypoglycémie provoquée par l'insuline, l'ascension de la stéroïdémie demeurait très modeste avec une dose intramusculaire de 30 U. qui n'occasionnait que peu de malaise et une baisse modérée de la glycémie. Mais ces auteurs obtinrent une hyperstéroïdémie importante avec de l'insuline injectée par voie intraveineuse, qui fit des hypoglycémies graves à manifestations neurologiques.

Sur les neuf cas recevant le pyrogène à raison de 0,25 μg par kilo de poids, les deux sujets qui avaient l'augmentation la plus accentuée des 17-OHCS étaient aussi ceux qui avaient présenté des céphalées, des myalgies et un état de faiblesse avec encore nausées et vomissements.

Les cas chirurgicaux de Sandberg et ses collaborateurs (46) nous ont montré que les taux des 17-OHCS plasmatiques s'élevaient, du seul fait de la narcose, et poursuivaient leur ascension pendant les interventions conduites sous anesthésie générale. Selon ces auteurs, le degré de l'hyperstéroïdémie dépend de l'étendue et du site du délabrement tissulaire et de l'importance du processus chirurgical.

Dans d'autres cas, enfin, l'élévation des stéroïdes sanguins précède toute manifestation clinique décelable ; tel est le cas, par exemple, quinze minutes déjà après l'administration d'un pyrogène (2).

Les facteurs générateurs de l'hyperstéroïdémie sont donc très divers et aspécifiques.

VIII. MÉDIATEURS DE LA STIMULATION SURRÉNALIENNE.

Dès l'instant qu'on postule une réaction hypophyso-surrénalienne consécutive à une agression, on en vient à rechercher quel médiateur serait susceptible d'instaurer cette réponse à une agression. Chez l'animal, l'histamine et l'adrénaline ont tout spécialement attiré l'attention parce que ces substances, aux doses utilisées, donnaient le critère histochimique surrénalien d'une stimulation. Des expériences faites chez l'homme, avec pour critère la mesure des 17-OHCS plasmatiques et urinaires, ont infirmé ces résultats. L'étude la plus complète consacrée à ce problème est due à Nelson et son groupe (45). Ces auteurs ont testé l'influence de diverses doses d'adrénaline administrées par des voies variables. Trois sujets ont reçu, en une infusion de quatre heures, respectivement 1, 2,5 et 3 mg d'adrénaline. Dans ces expériences entreprises au début de la matinée, le taux de la stéroïdémie suivi pendant six à huit heures est peu influencé, bien que parfois les valeurs restent à leur taux ini-

tial ou le rejoignent après une chute légère au lieu de présenter la baisse spontanée habituelle. Les résultats ne diffèrent pas si l'on infuse, non plus en quatre mais en une heure, 0,1 à 0,4 mg d'adrénaline, comme il l'a été observé chez trois autres sujets. A cette occasion, les taux de 17-OHCS ont été suivis pendant quatre à huit heures et même mesurés plusieurs fois au cours de la première heure sans qu'apparaissent d'élévations.

L'administration sous-cutanée d'adrénaline, même répétée plusieurs fois par jour pendant deux jours consécutifs, ne modifie pas nettement la stéroïdémie chez les trois sujets testés. Dans plusieurs expériences que nous venons de relater, les 17-OHCS et les 17-cétostéroïdes excrétés dans l'urine de vingt-quatre heures ont été mesurés par la méthode de Glenn et Nelson et trouvés inchangés par rapport au contrôle.

L'adrénaline ne modifie pas non plus le taux de disparition du sang de la cortisone ou de l'hydrocortisone infusées à des sujets normaux et à un addisonien, comme l'attestent les six expériences décrites. Bien plus, l'augmentation des 17-OHCS plasmatiques après injection intraveineuse simultanée d'A. C. T. H. et d'adrénaline est inférieure à celle qui succède à l'A. C. T. H. seule ; ceci n'a été observé, il est vrai, que dans deux cas. Dans l'un, l'élévation maximum pour 25 mg d'A. C. T. H. infusé en deux heures est de 40 μ g, et elle n'est plus que de 25 μ g quand 1 mg d'adrénaline accompagne l'infusion ; dans l'autre cas, l'élévation maximum, au lieu de 33 μ g, n'en atteint plus que 21.

Les travaux d'Ely et de ses collaborateurs (15) confirment dans l'ensemble les résultats de Nelson et son groupe. Au cours de vingt études, quinze enfants malades, dont douze atteints de rhumatisme articulaire aigu, ont reçu l'adrénaline en injections sous-cutanées à raison de 0,01 mg par kilo de poids corporel. Il ne survint d'élévation significative des 17-OHCS plasmatiques que dans le tiers des cas (6 sur 20) ; au cours des autres tests, aucun changement n'intervint, ou bien une baisse de la stéroïdémie se manifesta.

L'effet de la noradrénaline sur la stéroïdémie a été étudié par Tyler et ses collaborateurs (59). Au cours de ces expériences, quatre sujets normaux ont reçu, en une infusion de quatre heures, 0,6 mg de cette substance, et quatre autres sujets en ont reçu 0,3 mg en injections sous-cutanées. Ni chez les uns, ni chez les autres il n'a été constaté de modifications de la variation spontanée du taux des 17-OHCS. L'adrénaline n'explique donc pas la stimulation de l'axe hypophysosurrénalien au moment des agressions.

Nous avons déjà mentionné l'influence de l'histamine sur la stéroïdémie. En administrant l'équivalent de 1 mg d'histamine basique en une infusion d'une heure trente à cinq sujets dont quatre normaux, Bliss et ses collaborateurs (2) notent non pas une augmentation mais une baisse des 17-OHCS

plasmatiques significative, une et deux heures après l'injection. Dans ce groupe, la valeur initiale est en moyenne de 15 μ g et les taux passent à 9,4 puis 6,7 μ g en, respectivement, une et deux heures. L'infusion n'a occasionné, chez ces sujets, pour tout effet secondaire, qu'une légère rougeur faciale ; chez un sixième sujet, la même dose d'histamine, administrée en trente minutes et non plus en une heure trente minutes, a provoqué un malaise sérieux avec lipothymie trois à quatre heures après le début de l'expérience ; il n'est pas étonnant, dans ces conditions, que la stéroïdémie s'élève, passant à 31 puis 34 μ g (17 μ g au début de l'expérience, à 8 h).

Récemment, Guillemin (26) a obtenu, à partir de l'hypothalamus, un extrait promouvant, *in vivo* comme *in vitro*, la sécrétion de l'A. C. T. H. par l'antéhypophyse. La substance active, « Corticotrophin Releasing Factor » (CRF), serait un polypeptide de poids moléculaire petit ; il suffirait qu'une fraction de microgramme en parvienne à l'hypophyse antérieure, par le système porte hypothalamo-pituitaire, pour que se déclenche la sécrétion d'A. C. T. H.

C'est par ce médiateur humoral que pourrait s'expliquer la stimulation des hypophyses séparées de la tige pituitaire ou transplantées, au cours des stress systémiques infligés à l'animal. Dès lors, c'est le problème des médiateurs nerveux ou humoraux intervenant entre la périphérie et l'hypothalamus même qui se pose, et de façon non moins complexe. On se demande notamment pourquoi, à la différence des stress systémiques, le stress neurogène (frayeur, contrainte) ne paraît pas capable d'engendrer la stimulation humorale (par le CRF) de l'hypophyse séparée de sa tige, chez l'animal (22).

Les médiateurs de la stimulation hypophysosurrénalienne ne nous sont donc qu'imparfaitement connus.

IX. ÉPUISEMENT DE LA RÉPONSE DES 17-OHCS PLASMATIQUES A L'AGRESSION.

En dépit de répétitions fréquentes, l'injection d'insuline entraîne, selon Bliss (3), une stimulation surrénalienne réitérée puisqu'on l'observe encore chez des schizophrènes totalisant plus de quarante heures de coma hypoglycémique.

Dans les agressions spontanées, il peut cependant arriver qu'on observe une réaction surrénalienne faible au moment d'un stress majeur. Ces cas sont exceptionnels. Chez ses opérés, Sandberg (46) signale qu'un vieillard soumis à une cholécystectomie ne manifesta aucune élévation de la stéroïdémie au cours des heures succédant à l'intervention. Ce malade n'en guérit pas moins et sans incident.

De notre côté, nous avons observé chez quatre malades (17), en cinq circonstances, des taux de stéroïdes plasmatiques bas en dépit d'événements

pathologiques aigus comparables à ceux qui ont suscité dans d'autres cas une réaction surrénalienne. Ces agressions, toutefois, avaient surgi au cours d'une affection d'une certaine durée. A une phase plus précoce de leur maladie, deux des patients avaient réagi lors d'une complication aiguë par une élévation du taux plasmatique des stéroïdes.

a) J. H. R..., ♂, 45 ans, présente une septicémie à entérocoques déclarée depuis deux à trois mois lorsque survient un infarctus rénal; vingt-quatre heures après cet incident, le taux des 17-OHCS s'élève à 41,2 $\mu\text{g}/100\text{ cm}^3$. Trois semaines plus tard se développe un anévrisme mycotique tibia-péroné, sans augmentation des 17-OHCS, en dépit de fortes douleurs par compression. L'intervention, faite un mois plus tard sous rachianesthésie, n'entraîne pas non plus l'ascension de la stéroïdémie, dans les seize heures qui la suivent.

b) A. S..., ♂, 59 ans, est affecté depuis quatre mois d'une septicémie à entérocoques, lorsque apparaît brusquement un anévrisme mycotique de la tibia postérieure. Dans cette période, à plusieurs contrôles, les valeurs sont entre 102 et 34 $\mu\text{g}/100\text{ cm}^3$. Quinze jours plus tard, une anévrissectomie est entreprise. La rachianesthésie s'accompagne d'un collapsus foudroyant à 6/4 de tension artérielle, corrigé par l'artérol. L'intervention est achevée en trois heures. A ce moment (14 h), les taux sont de 15 $\mu\text{g}/100\text{ cm}^3$ seulement.

c) H. H..., ♂, 69 ans, développe depuis trois mois une septicémie à entérocoques. Vers 19 h, trois quarts d'heure après un frisson solennel violent, accompagnant une fièvre à près de 40°, les 17-OHCS ne s'élèvent qu'à 13 $\mu\text{g}/100\text{ cm}^3$.

d) J. S..., ♂, 50 ans, a été amputé successivement des deux jambes pour artérite. A l'occasion d'un infarctus du myocarde datant de trois jours et encore souffrant, ce sujet ne présente, en fin de matinée, qu'un taux de 3 $\mu\text{g}/100\text{ cm}^3$.

Chez ces quatre malades, un test à l'A. C. T. H. a été pratiqué une à trois semaines après l'épisode aigu. On a injecté par voie intraveineuse, en quinze secondes à 8 h du matin, 15 U. d'A. C. T. H. dans 10 cm^3 de solution glucosée à 5 p. 100. Ce procédé a été retenu parce qu'il mesure mieux qu'une infusion continue la capacité immédiate de la glande à répondre à une stimulation. Le sang a été repris deux heures après l'injection, car c'est à ce moment que l'effet maximum est habituellement atteint. Les résultats figurent au tableau VIII.

TABLEAU VIII

Tests à l'A. C. T. H. chez quatre sujets ayant présenté, une à trois semaines auparavant, une réponse faible des 17-OHCS plasmatiques lors d'un épisode pathologique aigu.

	17-OHCS : $\mu\text{g}/100\text{ cm}^3$		Éosinophiles/mm ³	
	8 h. (heure 0)	10 h.	8 h. (heure 0)	12 h.
15 U. I. d'A. C. T. H.				
J. V. en 15 s.				
J. H. R...	10	22	417	219
A. S...	15,5	36	194	89
H. H...	23,9	29	0	0
J. S...	18	34	186	141

Cette élévation des stéroïdes sanguins entre dans les limites de celle que détermine la même dose d'A. C. T. H. chez les sujets normaux. *Par conséquent, malgré une réaction médiocre au moment du stress, ces sujets ont prouvé que leur surrénale était, peu après, capable de répondre à une sollicitation brusque par l'A. C. T. H.*

Ces exemples tendent à montrer que l'absence de l'hyperstéroïdémie, au moment d'une agression, ne dépend pas d'un épuisement surrénalien puisque le cortex a réagi promptement à l'injection d'A. C. T. H. Il s'agirait plutôt d'une inertie antéhypophysaire en fonction de laquelle le stress n'aurait pas réussi à enclencher une décharge de corticostimuline. Les malades présentant cette particularité n'en ont pas moins guéri sans le secours ni d'A. C. T. H., ni de stéroïdes surrénaliens.

X. FACTEURS INDÉPENDANTS DE L'AXE HYPOPHYSO-SURRÉNALIEN INFLUENÇANT LES TAUX DES 17-OHCS PLASMATIQUES DANS L'AGRESSION.

L'ampleur des réactions surrénaliennes, lors de certaines agressions, dépasse, comme nous l'avons vu précédemment, les valeurs maxima obtenues avec de l'A. C. T. H. exogène. Plusieurs auteurs ont cherché à mettre en évidence d'autres facteurs susceptibles d'influencer la stéroïdémie, en particulier après une intervention chirurgicale. Sandberg a comparé l'effet d'une injection intraveineuse de 25 U. I. d'A. C. T. H. en six heures, pratiquée sitôt après une opération avec celui de la même injection d'A. C. T. H., pratiquée une semaine auparavant, comme témoin. La corticostimuline a provoqué, dans les deux occasions, une élévation importante des 17-OHCS, aussi bien au-dessus des taux préopératoires normaux qu'au-dessus des valeurs élevées observées après l'intervention. Dans un cas, par exemple, après une opération importante, le taux de 60 μg s'est élevé à 107, ce qui montre que le premier taux de 60 μg n'était pas le résultat maximum qui pouvait être atteint par l'A. C. T. H. endogène et qu'il fallait faire intervenir d'autres facteurs. Le même phénomène a été observé dans les jours qui précèdent la mort, chez huit sujets dont la moyenne des taux de stéroïdémie a passé de 56 à 90 $\mu\text{g}/100\text{ cm}^3$ de plasma après une infusion intraveineuse de 25 U. I. d'A. C. T. H.

Ces expériences pourraient suggérer l'idée d'une augmentation de la capacité fonctionnelle de la surrénale à l'occasion d'une agression, mais, bien qu'on ait parlé d'un facteur surrénalien de croissance (35) (Adrenal Growth Factor), nous ne possédons pas en clinique d'expérience dans ce domaine. En revanche, bien des auteurs ont étudié la possibilité d'une accumulation de stéroïdes dans le sang qui se ferait

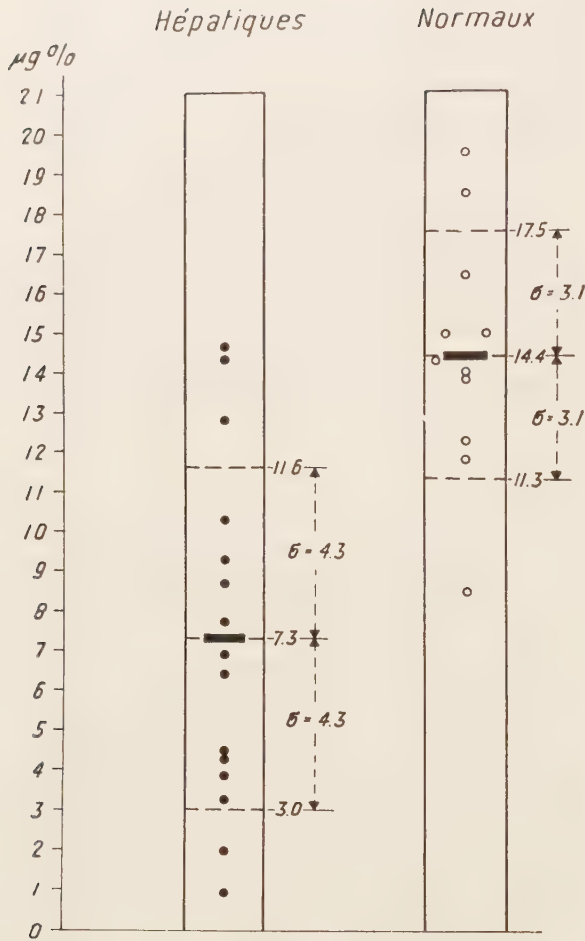


FIG. 16.

Comparaisons des valeurs spontanées des 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques libres, mesurées à huit heures du matin chez des hépatiques et des sujets normaux.

seule ou en même temps qu'une stimulation par l'A. C. T. H.

Le ralentissement de la vitesse de disparition des stéroïdes du sang, qui provoque leur accumulation dans le sang, peut dépendre : a) du rythme des processus de conjugaison et de dégradation qui découlent surtout de l'état fonctionnel du foie ; b) d'autres processus d'élimination qui dépendent des reins et du foie.

Nous allons donc examiner l'influence du foie et des reins sur la stéroïdémie.

a) Rôle du foie dans le métabolisme des stéroïdes :

La participation du foie aux processus de dégradation des stéroïdes du sang peut être évaluée en comparant les temps de disparition d'une quantité fixe d'hydrocortisone, injectée par voie intraveineuse chez des sujets normaux et chez des hépatiques.

Par l'infusion minutée et rapide de doses standard, on a constaté, après avoir établi de véritables courbes d'hyperstéroïdémie provoquée, que les taux des 17-OHCS plasmatiques s'élèvent davantage et persistent plus longtemps chez les sujets qui présentent une atteinte hépatique.

Ainsi, Brown et collaborateurs (7) ont mesuré le taux des 17-OHCS du plasma après infusion de 1 mg par kilo de poids d'hydrocortisone en trente minutes, chez douze hépatiques, dont neuf cirrhotiques, en comparaison de onze normaux. La disparition de ce stéroïde et de ses métabolites libres dans le plasma se fait plus lentement chez les hépatiques pendant les six heures qui suivent l'infusion. Alors que les taux de départ sont entre 10 et 12 µg/100 cm³ de plasma dans les deux groupes, ils sont, trente minutes après l'infusion, en moyenne de 103,4 µg chez les hépatiques et de 75,7 chez les sujets normaux ; après quatre heures, les taux moyens sont respectivement de 56,7 et 24,7 et, après six heures, de 39,1 et 11,3.

Avec Delmez et Muller (12), nous avons repris ce problème. Comme première constatation, nous avons trouvé chez nos hépatiques des taux assez bas au départ qui s'expliquent peut-être par la présence d'œdème (diffusion des stéroïdes dans de plus grands espaces liquidiens). A 8 h du matin, dix dosages effectués chez des cirrhotiques et cinq chez des sujets atteints d'hépatite nous ont donné le taux moyen de 7,3, alors que nous trouvons 16 chez les sujets normaux à cette même heure (tableau IX,

TABEAU IX

Taux spontanés des 17-OHCS plasmatiques libres mesurés à 8 h du matin chez des sujets normaux et chez des insuffisants hépatiques (S = stéatose du foie, C = cirrhose et H = hépatite).

Hépatiques.			Normaux.	
Sujets.	Affection.	17-OHCS plasmatiques (µg/100 cm ³).	Sujets.	17-OHCS plasmatiques (µg/100 cm ³).
El	S	4,3	Or 1	8,5
La	S	6,9	Or 2	12,3
De 1	C	3,9	Dz 1	14,3
De 2	C	3,3	Dz 2	14,0
He	C	12,8	Dz 3	13,9
Ma	C	14,3	Ch 1	18,5
Fr	C	7,7	Ch 2	11,8
Ca 1	C	4,5	Si 1	16,4
Ca 2	C	8,7	Si 2	15,0
Jo	C	10,3	Je 1	15,0
Go	II	9,3	Je 2	19,5
Bo	H	6,4		
Lo	H	14,6		
Mo	H	1,0		
Pi	II	2,0		
Moyenne.....		7,3		14,4
Écart standard..		4,3		3,1

TABLEAU X

Taux des 17-OHCS plasmatiques libres après l'infusion rapide d'hydrocortisone (1 mg par kilogramme de poids corporel en trente minutes) à des sujets normaux et des hépatiques (C = cirrhose ; H = hépatite virale).

			Heures à partir du début de la perfusion d'hydrocortisone.					
			0	1	2	4	6	8
Normaux 1 mg/kg.	Dz Or	N N	13,9	92,3	66,4	39,8	12,7	3,0
			12,3	87,7	62,0	39,7	14,7	1,2
Moyenne			13,1	90,0	64,2	35,2	13,7	2,1
Hépatiques 1 mg/kg.	Ca	C	4,5	102,5	73,1	48,6	28,2	16,7
	Jo	C	10,3	81,4	60,9	43,6	27,9	22,0
	Go	H	9,3	85,5	62,5	43,7	40,3	21,6
	Bo	H	6,4	71,5	71,5	51,5	43,0	24,5
	Fi	H	2,0	101,0	87,5	41,5	27,0	18,0
Moyenne			6,5	88,4	71,1	45,8	33,2	20,5

figure 16). Ayant infusé par voie intraveineuse 1 mg d'hydrocortisone par kilo de poids en trente minutes, nous avons constaté que le taux des stéroïdes se maintenait plus longtemps à des valeurs élevées chez les cirrhotiques que chez les sujets normaux (tableau X, figure 17). Deux heures après le début de l'infusion, la différence était déjà sensible, les

chiffres moyens étant de 71,1 pour les hépatiques et de 64,2 pour les sujets normaux. Après quatre heures nous trouvons des valeurs respectivement de 45,9 et de 35,6 ; après six heures, de 33,2 et de 13,7, et après huit heures de 20,5 et de 2,1.

Des travaux récents ont donc permis de montrer que les sujets atteints d'affection hépatique retiennent plus longtemps que les sujets normaux, sans la transformer, l'hydrocortisone qu'on leur a injectée. Comme les méthodes usuelles dosent précisément les stéroïdes libres, on peut se demander si une altération de la fonction hépatique peut accentuer, dans certains cas, une hyperstéroïdémie due par ailleurs à une agression. Dans ce but, on a cherché à mettre en évidence une déficience hépatique à l'occasion d'agressions qui faisaient monter les stéroïdes à des valeurs particulièrement élevées. Tyler et ses collaborateurs (58) ont choisi vingt sujets relativement en bonne santé, chez lesquels une opération allait être effectuée. Ils les ont soumis à un test à la brome-sulfone-phthaléine avant puis après les deux heures qui suivirent l'intervention, la rétention de cette substance dans le plasma après quarante-cinq minutes servant d'évaluation de l'état fonctionnel du foie. Des dosages de 17-OHCS ont été pratiqués dans le plasma sanguin prélevé avant, puis deux, quatre, six et huit heures après la fin de l'opération. Ils constatèrent que l'hyperstéroïdémie était plus marquée chez les sujets qui éliminaient mal la BSP et moins marquée chez ceux qui avaient une élimination normale de BSP. Deux sujets faisaient exception et présentaient un test hépatique défavorable avec une stéroïdémie relativement peu élevée. Ces dernières expériences démontrent, comme les précédentes, une relation entre l'intégrité de la fonction hépatique et l'évolution du taux des stéroïdes sanguins.

Ainsi se pose la question du rôle du foie dans le métabolisme des stéroïdes. On sait depuis longtemps

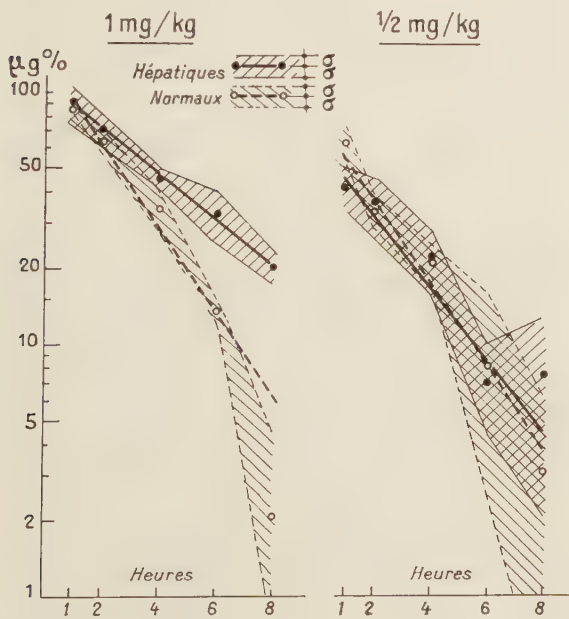


FIG. 17.

Évolution du taux plasmatique des 17-hydroxy-cortico-stéroïdes libres chez des sujets normaux et chez des hépatiques après surcharge intraveineuse rapide d'hydrocortisone (1 mg par kilogramme de poids corporel en trente minutes). Les valeurs ont été portées sur papier semi-logarithmique.

que le parenchyme hépatique permet la conjugaison des stéroïdes, leur faisant subir une estérification biologique qui les lie à certains radicaux, notamment l'acide glycuronique. Les travaux que nous allons étudier montrent bien que ce processus est diminué en cas d'altération de la fonction hépatique.

Bongiovani et ses collaborateurs (5) sont parvenus en 1954 à doser dans le sang les stéroïdes conjugués. Ayant préalablement extrait du plasma les stéroïdes libres par la méthode de Nelson, ils ont soumis le résidu à une hydrolyse par la bêtaglycuronidase et, reprenant par dialyse contre du méthanol les produits libérés, ils ont pu en déterminer le titre. Ils ont ainsi constaté que, chez les sujets normaux (8 cas), les stéroïdes libres sont en moyenne de 6 μg et les conjugués de 6,6 $\mu\text{g}/100\text{ cm}^3$ de plasma. En administrant une surcharge de cortisone à ces mêmes sujets et à trois cirrhotiques, ils trouvent chez ces derniers des valeurs beaucoup plus basses de stéroïdes conjugués.

Klein et ses collaborateurs (33) ont de leur côté mesuré les stéroïdes conjugués qu'ils obtenaient par hydrolyse acide, pour les soumettre ensuite à la méthode de Nelson. Avec cette méthode, ils trouvent chez trente adultes des chiffres moyens de 8,5 μg de stéroïdes conjugués et de 13 μg de stéroïdes libres. Comme Bongiovani, ils observent, après surcharge orale d'acétate de cortisone, un taux de stéroïdes conjugués plus faible chez les cirrhotiques que chez les sujets normaux sur une période de huit heures.

Ce même ralentissement des processus de conjugaison s'observe du reste aussi chez des cirrhotiques sans surcharge, aux dépens de leur sécrétion de stéroïdes endogènes. Dans huit cas de cirrhose, Klein ne trouve que 1,5 μg de stéroïdes conjugués au lieu de 10 μg obtenus chez des sujets normaux.

Les cirrhotiques de Bongiovani (5), alors qu'ils exhibaient des taux de stéroïdes conjugués, après surcharge orale de cortisone, plus bas que dans le plasma de sujets normaux, présentaient en même temps, comme nos malades et ceux de Brown, des taux de stéroïdes libres plus élevés. Il est donc tentant de supposer que le taux des stéroïdes libres, ceux que nous dosons habituellement, demeure élevé parce que le foie n'est plus capable de les conjuguer dans les délais normaux.

Peut-on retrouver cette même relation entre la proportion de stéroïdes libres et celle des conjugués en dehors des affections hépatiques? Les travaux de Klein (32) et ceux de Bongiovani (5) confirment que la disparition des stéroïdes libres est très souvent en rapport avec l'augmentation des conjugués. Par exemple, chez des sujets normaux, après l'ingestion de fortes doses d'acétate de cortisone, Bongiovani montre qu'après un certain délai les stéroïdes conjugués continuent à s'élever dans le plasma, tandis que le taux des libres s'abaisse. Ainsi, dans un cas, les stéroïdes libres étaient descendus de 94,2 μg à

12,9 en quatre heures, alors que les conjugués, à l'inverse, s'étaient élevés de 1,6 à 97,3 μg pendant la même période. Klein (32) observe le même phénomène : après surcharge en stéroïdes, il constate après une heure des taux de stéroïdes libres plus élevés que les conjugués, après deux heures des chiffres équivalents, puis après quatre et huit heures des taux de conjugués beaucoup plus élevés que les libres, qui sont revenus à des valeurs normales.

Dans la maladie de Cushing, le dosage des 17-OHCS libres du plasma donne parfois des valeurs normales, malgré une excrétion augmentée dans les urines (5). On a interprété ces cas, en admettant que l'hypersécrétion surrénalienne n'était qu'intermittente. Mais il se pourrait aussi que les stéroïdes libres disparaissent trop rapidement pour qu'on puisse les saisir dans le plasma au stade libre. Si cette disparition est due à une accélération des processus de conjugaison, on devrait trouver un excès de produits liés dans le plasma, même si le taux des libres est normal. Bongiovani a en effet rencontré, dans deux cas de Cushing avec stéroïdes libres bas, des stéroïdes conjugués très au-dessus de la normale.

Tous ces exemples montrent que la disparition des stéroïdes libres est, dans un premier temps, fonction de leur conjugaison et qu'elle dépend de l'état du foie. Si l'hyperstéroïdémie post-opératoire pouvait s'expliquer alors en partie par une déficience fonctionnelle hépatique, comme le postulent Tyler et collaborateurs, on devrait trouver aussi dans ces cas un taux de stéroïdes conjugués relativement bas par rapport à celui des libres. Klein (32), chez une série de malades, trouve, quatre heures après l'opération, un taux de stéroïdes conjugués de 21 μg (6 μg avant l'intervention), en même temps qu'un taux de stéroïdes libres de 51 μg (11 μg avant l'intervention). Chez les sujets normaux, une surcharge d'acétate de cortisone donne, deux heures après l'ingestion, des valeurs de 41 μg en moyenne pour les stéroïdes conjugués et de 50 pour les libres. A taux de stéroïdes libres égal, on voit que celui des conjugués est relativement bas chez les opérés. Cette comparaison appelle cependant une réserve, car les sujets témoins recevaient leur cortisone *per os*, ce qui provoque un passage par le foie plus précoce et massif que celui de stéroïdes sécrétés par la surrénale.

Il faut insister cependant sur le fait que l'altération métabolique que nous saisissons en dosant les stéroïdes conjugués n'est que l'indice final d'une perturbation qui intervient probablement à une phase antérieure. C'est essentiellement la tétrahydrocortisone et la tétrahydrohydrocortisone que nous retrouvons conjuguées (10). Il est donc nécessaire d'admettre que le stéroïde libre, qui est physiologiquement actif, subit des remaniements et des réductions chimiques avant d'arriver au stade inactif. Comme nous savons que les dérivés tétrahydrogénés se conjuguent sans difficulté chez les

hépatiques et chez les moribonds, ainsi que l'ont montré Brown (7) et Sandberg (47), c'est donc au stade de l'hydrogénisation des stéroïdes que le foie intervient, plutôt qu'au stade de l'estérification. La transformation de l'hydrocortisone en dihydrocortisone se ferait sous l'influence d'une enzyme spécifique décrite par Tomkins et Isselbach (55, 56) ; c'est elle qui pourrait manquer chez les hépatiques.

b) *Rôle de l'excrétion urinaire dans le métabolisme des stéroïdes :*

Chez le sujet normal, les études de la clearance rénale ont montré que les stéroïdes conjugués sont beaucoup plus rapidement excrétés que les libres (6). C'est ainsi qu'à la fin de l'administration répétée d'énormes doses de tétrahydrocortisone (2 g en quatre heures *per os*), Bongiovani constate que le taux de clearance du stéroïde libre est de 11,2 p. 100 par rapport à celui de la créatinine, tandis qu'il est de 71 p. 100 pour le produit qui s'est conjugué dans l'organisme. La différence dans l'excrétion de ces deux substances pourrait s'expliquer par un taux de filtration glomérulaire plus bas pour les libres ou par des variantes de la réabsorption tubulaire. Si cette dernière intervenait, les expériences que nous rapportons ne seraient pas concluantes car, après une surcharge de tétrahydrocortisone libre aussi massive, les valeurs des conjugués sanguins atteignent des chiffres énormes, entre 2 000 et 3 000 µg pour 100 cm³ de plasma, en sorte que le taux de réabsorption tubulaire maximum de ce produit pourrait avoir été dépassé, faussant de ce fait toute mesure de clearance. Cette objection ne vaut peut être pas pour les stéroïdes non conjugués dont le taux, à la suite de cette administration, ne semble pas avoir dépassé 2 à 300 µg/100 cm³ de plasma.

L'atteinte rénale ne semble pas retentir de façon importante sur l'élimination des 17-OHCS plasmatiques libres mesurés par la méthode de Nelson et Samuels. Dans trois anuries par nécrose tubulaire aiguë et chez deux urémiques par glomérulonéphrite chronique, Klein avec ses collaborateurs (33) trouvent un taux de libres de 11 µg/100 cm³ de plasma. En revanche, chez ces sujets, comme on pouvait le prévoir, l'élimination des stéroïdes conjugués est très déficitaire et se traduit par la permanence dans le sang d'un taux élevé de ces métabolites, à 100 µg en moyenne dans les cinq cas rapportés.

En résumé, l'atteinte fonctionnelle hépatique liée aux agressions favorise la rétention des 17-OHCS libres dans la circulation. Les altérations rénales ne semblent, en revanche, pas influencer le taux des stéroïdes plasmatiques libres.

XI. DÉGRADATION TISSULAIRE DES 17-OHCS.

Il n'existe sur ce chapitre aucun argument décisif permettant de dégager des conclusions. S'il nous a paru intéressant de discuter ce problème, c'est parce

qu'il appelle une solution et qu'il est dès lors utile d'en faire le point.

Lorsqu'on infuse rapidement de l'hydrocortisone à des sujets normaux, celle-ci disparaît de la circulation à un taux accéléré. A la fin ou peu après la fin de l'administration, on ne retrouve dans le sang ou dans le plasma que quelques pour-cent du stéroïde infusé (7, 48, 27, 42). A ce stade, ni l'excrétion urinaire des 17-OHCS libres ni surtout le taux des stéroïdes conjugués en circulation ou déjà filtrés par le rein ne peuvent expliquer la disparition quasi totale de l'hydrocortisone administrée. Cette disparition peut s'expliquer par différents autres mécanismes. Par exemple, l'hydrocortisone a diffusé dans les liquides de l'organisme, où elle n'occupe vraisemblablement pas que le liquide extracellulaire puisque, pour s'y répartir au taux où elle figure dans le plasma, il lui faudrait un espace de 50 à 90 l. Elle a pénétré, éventuellement inchangée, dans les tissus ou tout au moins dans certains tissus pour s'y concentrer. Par exemple, dix minutes après l'injection intraveineuse d'hydrocortisone marquée, Peterson (42) retrouve une fraction de la radio-activité au sein des globules rouges. Enfin, l'hydrocortisone a servi de substrat à l'apparition de métabolites qui échappent à la méthode de dosage de Nelson et Samuels. Si l'ensemble des tissus où agit ce stéroïde le transforme métaboliquement, il ne s'agirait pas d'une dégradation poussée à ses stades ultimes puisque Helmann et ses collaborateurs (42) ont rapporté qu'il apparaît moins de 5 p. 100 de l'hydrocortisone marquée sous forme de gaz carbonique radio-actif dans l'air expiré. Ces hormones doivent donc être retrouvées sous une forme qui respecte leur squelette chimique. Une de ces formes pourrait être la 20-bêta-hydroxy-hydrocortisone, car elle représente, comme nous le verrons, un métabolite urinaire important de l'hydrocortisone. Néanmoins, ce dérivé ne paraît, pas plus que d'autres, résulter d'un processus métabolique émanant des muscles ou des tissus périphériques. En effet, il n'y a pas de différences artérioveineuses du taux des 17-OHCS plasmatiques au Nelson et Samuels, même quand le sang traverse un territoire hautement inflammatoire. Comme les 20-bêta-hydroxy-dérivés de l'hydrocortisone échappent à la réaction colorimétrique de la méthode de Nelson, s'il s'en formait dans les territoires tissulaires traversés, le taux des 17-OHCS devrait diminuer (41).

Il n'est donc pas actuellement possible de déceler les transformations que l'ensemble des tissus pourrait faire subir à l'hydrocortisone. S'ils ne transforment pas ce stéroïde, nous sommes obligés d'attribuer au foie le rôle principal dans la dégradation des produits que nous retrouvons dans le sang ou dans l'urine. Cette dernière, dans les vingt-quatre heures qui suivent l'injection rapide d'hydrocortisone marquée par des isotopes, contient 80 p. 100 de la radio-activité administrée et 90 p. 100 après trois jours (27, 42). Mais les stéroïdes, soit libres, soit conjugués, ayant la chaîne latérale 17, 21-dihydroxy-

20-cétostéroïde, trouvés dans l'urine après vingt-quatre heures, ne représentent que les 20 à 25 p. 100 du stéroïde infusé (48, 42). On retrouve aussi de petites quantités de 17-cétostéroïdes, ce qui porte à 40 p. 100 la proportion de la dose administrée détectée dans l'urine. Récemment, de nouveaux métabolites urinaires des hormones corticosurrénales ont été identifiés (27) : apparemment conjugués, ils sont constitués par des dérivés de la tétrahydrocortisone ou de la tétrahydrohydrocortisone possédant un groupe OH en position 20, et ils comptent, après vingt-quatre heures, pour environ 30 p. 100 du stéroïde infusé. Le reste des radiométabolites est constitué par des substances moins facilement hydrolysables, ou même par des produits dont l'extraction urinaire demeure impossible (42, 25).

Les études tentées chez l'homme afin de montrer au niveau tissulaire la réalité d'une utilisation des stéroïdes ne sont donc que peu avancées et il n'est à ce jour pas possible de mettre en relation l'activité biologique de ces hormones avec un processus de dégradation précis. Le fait qu'on n'a pu mettre en évidence des transformations de l'hydrocortisone que dans le foie et pas dans les autres tissus parle contre l'idée que l'activité du stéroïde serait en relation avec un processus chimique défini. Cette activité paraît plutôt liée à la présence d'un stéroïde intact, tandis que toute modification, même minime, que peut subir la structure du stéroïde tendrait à l'inactiver.

Pour étudier ce problème sous un autre aspect, on a recherché si, en pathologie humaine, il existe des situations au cours desquelles on pourrait démontrer une accélération des transformations chimiques des stéroïdes. C'est un fait reconnu par le clinicien que les addisonniens traités réclament des suppléments d'hormones à l'occasion d'un effort ou d'une agression même bénigne. Sayers et ses collaborateurs (48) ont donc essayé de mettre en évidence une accélération du métabolisme des stéroïdes exogènes dans les états de crise surrénalienne. Ils ont infusé 100 mg d'hydrocortisone libre en vingt à quarante minutes à deux addisonniens. Ces sujets ont subi ces expériences à trois phases différentes : a) avant toute thérapeutique, alors que l'un d'eux était en crise addisonnienne ; b) pendant une thérapeutique de substitution ; c) quarante-huit heures après l'interruption du traitement.

Le taux de l'hydrocortisone plasmatique a été suivi par la méthode fluorescente de Sweat dès la fin de l'infusion d'hydrocortisone et à des intervalles rapprochés, pendant plusieurs heures.

Les taux à la fin de la première infusion (138 et 155 μg pour 100 cm^3 de plasma) ne diffèrent pas sensiblement des taux après la deuxième (156, 132 μg) ou la troisième (106, 165 μg) infusion. La vitesse à laquelle disparaissent du plasma les 17-OHCS libres dans les heures suivant l'infusion ne semble pas varier nettement d'une expérience à l'autre. Le fait, notam-

ment, que les addisonniens en crise ne présentent pas, dans ces circonstances, des taux de stéroïdes plus bas que ceux qui sont équilibrés paraît infirmer l'éventualité d'une augmentation de l'utilisation des stéroïdes exogènes dans l'insuffisance surrénale décompensée. Néanmoins, l'interprétation de ces expériences se complique du fait qu'en crise les addisonniens excrétaient, à la suite de l'infusion, moins de stéroïdes du groupe 17, 21-dihydroxy-20-cétone, soit libres, soit conjugués. Un tel déficit de l'élimination urinaire, portant notamment sur les stéroïdes libres, s'il ne traduit qu'une atteinte rénale fonctionnelle, pourrait avoir concouru à l'élévation des 17-OHCS masquant la baisse de la stéroïdémie que l'éventuel accroissement du taux d'utilisation des 17-OHCS aurait dû entraîner. Dans un précédent paragraphe, nous avons cependant relevé les raisons pour lesquelles l'intervention d'un tel mécanisme ne semble pas entrer en jeu.

De notre côté, nous avons, avec A. F. Muller, infusé de l'hydrocortisone libre, 0,5 mg par kilo corporel en trente minutes, à quatre insuffisants surrénaliens, trois primaires, l'un hypophysaire, alors qu'ils n'avaient aucune thérapeutique (tableau XI, figure 18) (20). Ces sujets n'étaient pas en période d'insuffisance surrénale aiguë. Nous avons comparé leur courbe d'hyperstéroïdémie à celle de cinq sujets normaux pendant une période de huit heures. Ces courbes se recouvrent parfaitement malgré le fait que les insuffisants surrénaliens avaient un taux nul ou très bas au départ. De même, Peterson avec ses collaborateurs (42) ne voient pas de différence quant à l'élimination de l'hydrocorti-

TABLEAU XI

Taux des 17-OHCS plasmatiques libres après l'infusion rapide d'hydrocortisone (1/2 mg par kilogramme de poids corporel en trente minutes) à des sujets normaux et à des insuffisants surrénaliens.

		Heures à partir du début de la perfusion d'hydrocortisone.			
		0	1	4	8
Normaux 1/2 mg/kg.	Ch	18,5	67,8	20,2	7,3
	Si	16,4	70,0		
	Je	15,0	63,0	22,3	0,0
	Dz	14,3	57,0	15,0	0,0
	Or	8,5	59,2	23,7	5,6
Moyenne		14,5	64,0	21,8	3,2
Insuffisants surrénaliens 1/2 mg/kg.	Ag	0,0	46,0	20,4	3,3
	Rs	9,0	59,0	31,0	4,0
	Mt	0,0	70,0	19,0	2,0
	Mb	7,0	61,0	21,0	3,0
Moyenne		4,0	61,3	22,8	4,1

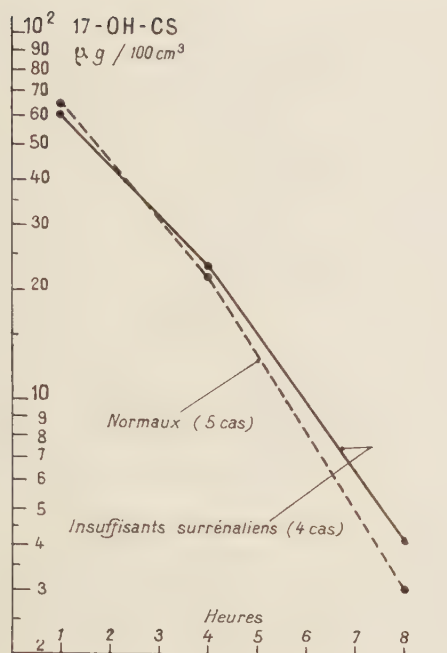


FIG. 18.

Évolution du taux plasmatique des 17-hydroxy-cortico-stéroïdes libres chez des sujets normaux et chez des insuffisants surrénaliens après surcharge intraveineuse rapide d'hydrocortisone (1/2 mg par kilogramme de poids corporel en trente minutes). Les valeurs ont été portées sur papier semi-logarithmique.

sone infusée chez le normal et l'addisonien. On n'a donc pas pu déceler, chez les addisonniens déséquilibrés ou compensés, un changement par rapport aux sujets normaux dans l'utilisation d'un apport exogène de stéroïdes.

Différents auteurs ont recherché une modification du rythme de dégradation des stéroïdes chez des malades thyroïdiens. Levine et Daughaday (34) ont étudié parallèlement trois groupes de huit sujets chacun, les uns normaux, les autres hyperthyroïdiens, les derniers hypothyroïdiens, après leur avoir infusé dans la veine, en quatre heures, de l'hydrocortisone à raison de 15 mg par mètre carré de surface corporelle. Le taux de disparition de l'hormone chez les myxoédémateux était plus lent que chez les contrôles et le plus rapide chez les hyperthyroïdiens. Six heures après le début de l'infusion, le taux moyen des 17-OHCS plasmatiques mesuré par la méthode de Nelson était de 31,5 µg pour 100 cm³ chez les myxoédémateux, de 19,5 µg chez les contrôles et de 11 µg chez les hyperthyroïdiens. Les taux moyens avant l'infusion étaient très semblables dans les trois groupes. Fait particulièrement intéressant, la mesure des 17-OHCS urinaires après hydrolyse à la bêtaglycuronidase et chromatographie sur florisil montrait que l'augmentation par vingt-quatre heures de ces métabolites,

due à l'hydrocortisone exogène, si elle était égale chez les myxoédémateux et les normaux, respectivement de 5,6 et 5,4 mg, était plus faible chez les hyperthyroïdiens avec 2,1 mg. Ces derniers montrent donc une disparition plus rapide dans le sang en même temps qu'une élimination urinaire diminuée des stéroïdes infusés, ce qui suggère l'existence d'une désintégration accentuée. Peterson (42), sur trois hyperthyroïdiens étudiés, en trouve deux chez lesquels la disparition de l'hydrocortisone est accélérée. Cette dernière est au contraire ralentie chez deux myxoédémateux, ce qui confirme ainsi les expériences de Levine et Daughaday.

L'activité biologique des hormones du groupe de l'hydrocortisone paraît ainsi liée à la présence de stéroïdes intacts, et on ne sait si des tissus autres que le foie en opèrent la dégradation.

XII. NATURE DE L'HYPERSTÉROÏDÉMIE CONSÉCUTIVE AUX AGRESSIONS

Nous avons donc vu qu'il existe dans les agressions une hyperstéroïdémie qui atteint parfois des niveaux très élevés. Les substances hormonales sécrétées en excès ou accumulées dans le sang sont-elles biologiquement actives ou bien existent-elles dans le plasma sous forme de métabolites inactifs non conjugués, mais réagissant encore par leur chaîne latérale 17, 21-dihydroxy-20-cétone avec la phénylhydrazine lors des dosages effectués par la méthode de Nelson et Samuels ?

Bongiovani (5), dans une étude encore trop fragmentaire, a chromatographié, selon Bush, les stéroïdes endogènes libres du plasma tels qu'il les extrait pour les faire réagir avec la phénylhydrazine. Après stress ou administration d'A. C. T. H., les stéroïdes libres extraits du plasma se comportent sur le papier toujours comme l'hydrocortisone. Après administration de cette dernière *per os*, on la retrouve telle quelle dans la fraction libre, bien que les dérivés tétrahydrogénés libres de la cortisone et de l'hydrocortisone aient pu être très occasionnellement décelés et en petites quantités. Il n'est donc pas exclu que ces métabolites physiologiquement inactifs entrent pour une faible part dans les chromogènes que nous mesurons au Nelson et Samuels. Mais le fait qu'on n'ait pu isoler ces dérivés hydrogénés à l'état libre pendant des stress tend à diminuer l'importance qu'on pourrait leur attribuer quant au titre final des produits que nous dosons.

Tout récemment, Migeon et ses collaborateurs (38) se sont livrés à une étude simultanée de la stéroïdémie à l'aide de deux techniques distinctes, soit par chromatographie sur papier, soit par dosages selon Nelson et Samuels. Après délimitation de la tache d'hydrocortisone sur le chromatogramme, ils ont élué cette dernière et l'ont dosée par la réaction de Porter et Silber. Les résultats ainsi obtenus ont été alors confrontés avec ceux que fournit

pour les mêmes échantillons de plasma la méthode complète de Nelson et Samuels. L'intérêt de cette comparaison réside dans le fait que la chromatographie sur papier permet d'isoler plus spécifiquement l'hydrocortisone. Si, après ce procédé, la mesure quantitative de ce stéroïde fournit les mêmes résultats qu'après la chromatographie sur florisol incluse dans la méthode de Nelson, on peut en déduire que cette dernière obtient essentiellement l'hydrocortisone, à l'exclusion de ses métabolites hydrogénés. Les taux qu'ont livrés les deux méthodes se sont recoupés de façon satisfaisante : chez six normaux, les valeurs pour les deux techniques sont très semblables ; la correspondance est tout à fait bonne dans quatre des six cas de stress médicaux ou chirurgicaux étudiés, comme dans cinq cas sur sept de sujets agonisants et chez huit schizophrènes sur huit. Les autres substances figurant sur le papier chromatographique furent également élues et soumises au Porter et Silber, mais aucune ne donnait la réaction colorimétrique des 17, 21-dihydroxy-20-cétostéroïdes. Ce sont donc bien des stéroïdes actifs biologiquement que nous mesurons dans le sang au cours des agressions.

La nature du déficit par lequel l'élimination sanguine des 17-OHCS est retardée dans l'insuffisance hépatique et peut-être aussi dans l'agression peut indirectement nous renseigner sur le type des substances qui s'accumulent dans la circulation. Nous avons déjà dit que cette déficience porterait sur le premier stade de la réduction de l'hydrocortisone libre, active, qui ne subirait pas la transformation enzymatique normale en dihydrohydrocortisone, inactive. Si c'est à cet échelon que survient l'altération du métabolisme intermédiaire des stéroïdes, on peut raisonnablement s'attendre à ce que persiste dans la circulation une hormone métaboliquement active.

L'enzyme qui transforme l'hydrocortisone en un dihydrodérivé serait une triphosphopyridine spécifique liée à un nucléotide. Elle a été découverte dans le foie du rat et catalyse la réduction de la double liaison située en delta 4 de l'hydrocortisone (57, 58). S'il est vrai qu'elle est spécifique pour l'hydrocortisone et que sa déficience intervient dans le retard de l'élimination de cette substance, on doit s'attendre à ce que la disparition du plasma de stéroïdes voisins ne souffre pas de retard chez les hépatiques. Ce dernier point est actuellement controversé. Selon Peterson et ses collaborateurs (42), l'élimination plasmatique, après infusion de substances telles que la cortisone, la corticostérone, la 11- α -hydrocortisone, la 20-b β -ol-hydrocortisone, la 11- α -corticostérone et la tétrahydrocortisone, ne présente pas de retard chez les insuffisants hépatiques ; d'après Bongiovani, en revanche, la surcharge orale de cortisone chez les hépatiques permet de mettre en évidence un retard de la disparition du sang du produit, correspondant à l'altération de sa conjugaison (5).

Pour terminer, signalons que la dihydrohydrocortisone est à son tour réduite par un autre enzyme moins spécifique, la 3-hydroxystéroïde-déhydrogénase, en tétrahydrohydrocortisone (56). Si ce stade, plutôt que le précédent, ne parvenait à être franchi normalement chez les hépatiques, on devrait retrouver fréquemment dans ces cas des dihydrodérivés, notamment dans l'urine, ce qui n'a pas encore été mentionné (49). Comme la fonction de cet enzyme est moins spécifique, son altération pourrait entraîner un retard à l'élimination de la cortisone aussi bien que de l'hydrocortisone.

Finalement, nous avons déjà dit que l'excrétion de la tétrahydrocortisone ne pose aucun problème chez les hépatiques et qu'à ce stade de réduction la conjugaison du stéroïde s'opère sans difficulté, même dans les cirrhoses. Ce n'est donc pas à ce niveau du métabolisme intermédiaire qu'il faut rechercher une déviation de l'élimination de ces substances.

Il apparaît donc raisonnable d'admettre à l'heure actuelle que les 17-OHCS libres que nous mesurons par la méthode de Nelson et Samuels, qu'ils soient le résultat d'une sécrétion surrénalienne augmentée ou d'une accumulation par insuffisance de dégradation, sont en majorité des produits actifs qui vont avoir à jouer un rôle dans le métabolisme général au moment des agressions, aussi bien que dans l'insuffisance hépatique.

CONCLUSION

Sur un groupe de trente et un malades, nous avons constaté dans la plupart des cas l'augmentation nette des 17-OHCS libres du plasma au cours d'agressions médicales de différents types. Nous avons cependant rencontré certaines situations où cette réponse surrénalienne n'apparaît pas, soit qu'elle échappe à nos moyens d'investigation, soit qu'elle ne se produise pas. Dans ces cas, néanmoins, nous avons pu constater que l'évolution s'était acheminée vers la guérison.

En général, l'hypercortisonémie est d'installation rapide ; elle est intense et brève. Comme nous l'avons vu, elle traduit une sécrétion surrénalienne accrue parfois associée à une disparition plasmatique retardée du stéroïde non conjugué.

L'interprétation qu'il faut donner à la réaction hormonale du cortex surrénal reste discutée. Selon Selye, elle détermine, dans les situations de stress, un ensemble de manifestations stéréotypées, non spécifiques de l'agent causal, groupées sous le nom de syndrome général d'adaptation. Ce syndrome tiendrait son expression à la fois de l'intensité de l'hypersecretion surrénale et de la sensibilité — changeante — des tissus à l'afflux hormonal. Ses contradicteurs, notamment Ingle (28), attribuent aux hormones surrénales un rôle beaucoup plus passif à l'occasion des stress. Ingle voit dans la présence de

ces hormones un facteur humoral nécessaire aux fonctions des organes. Mais il ne pense pas que ces fonctions prennent une orientation donnée à partir d'une stimulation hormonale, notamment surrénalienne : les stéroïdes ne sont pas la cause principale de telle performance fonctionnelle, ils ne font que la rendre possible (*permissive action*).

En effet, la confrontation des documents de la littérature et d'expériences personnelles avec les observations cliniques que nous avons pu faire nous pousse à ne pas attribuer à la réaction surrénalienne un rôle trop exclusif dans la mobilisation des défenses corporelles au cours d'une agression. Il nous semble qu'il ne faut pas limiter à des influences hormonales toutes les réactions, même stéréotypées, que manifeste un organisme dans une situation critique. Ce dernier dispose de ressources plus vastes pour assurer son homéostasie et sa défense contre une agression.

Si nous avons pu préciser dans une certaine mesure la nature et l'importance du rôle des 17-OHCS surrénaliens lors d'une agression, il nous paraît beaucoup plus difficile de prouver l'existence de dérèglements endocriniens qui pourraient persister à la suite d'agressions répétées. Selye (51, 52) attribue la genèse de certaines maladies qu'il a groupées sous le nom de « maladies d'adaptation » à une dysharmonie des sécrétions surrénaliennes qui se manifestent soit par une diminution des hormones du type de l'hydrocortisone, soit par une augmentation des hormones du type de l'aldostérone. C'est la diminution réelle ou relative des hormones « anti-phlogistiques » qui serait à l'origine de ces maladies. Il n'existe à vrai dire aucune preuve de l'apparition de ce type de dérèglement à la suite d'agressions. Signalons toutefois l'absence de réaction surrénalienne exceptionnellement rencontrée chez des sujets gravement atteints : nous avons cinq observations de ce type où les taux des stéroïdes plasmatiques étaient très bas chez des malades atteints de complications aiguës au cours de septicémies.

Le seul fait que notre étude a permis d'établir avec certitude est l'existence chez l'homme d'une augmentation du taux de la 17-hydroxy-corticostérone dans le plasma sanguin à la suite d'une agression. Cette augmentation n'est en général que fugace. Son origine est double : elle correspond en premier lieu à une augmentation de la sécrétion surrénalienne sous l'influence d'une décharge d'A. C. T. H. ; il faut y ajouter parfois un ralentissement de l'élimination des stéroïdes du sang qui peut se produire lors de déficits de la fonction hépatique dus à l'agression.

RÉSUMÉ

a) En clinique humaine, la méthode de Nelson et Samuels permet une étude circonstanciée des réactions surrénaliennes aux agressions. Cette méthode mesure

le taux des 17-OHCS plasmatiques libres constitués chez l'homme essentiellement par la 17-hydroxy-corticostérone (hydrocortisone).

b) Une étude personnelle de trente et un cas d'agressions médicales permet d'enregistrer une élévation manifeste de la stéroïdémie à l'occasion d'épisodes cliniques aigus de diverses natures.

c) Il existe dans les cas chirurgicaux une augmentation des 17-OHCS circulants dont l'importance dépend en général de la durée de l'intervention et de l'étendue du délabrement tissulaire.

d) L'activité musculaire, les émotions, les états d'excitation psychomotrice s'accompagnent, selon nos travaux et ceux d'autres instituts, d'une élévation de la stéroïdémie.

e) Dans certains cas d'agression aiguë, l'élévation de la stéroïdémie dépasse les valeurs qu'entraînent les plus fortes stimulations par la corticotrophine exogène.

f) L'ascension des 17-OHCS en réponse aux agressions est un phénomène d'apparition rapide et de durée généralement courte.

g) Les facteurs générateurs de l'hyperstéroïdémie sont très divers et aspécifiques. Parmi eux, la douleur et l'angoisse jouent un rôle important, mais nullement exclusif.

h) Les médiateurs de la stimulation hypophyso-surrénalienne ne sont pas connus. Ce ne sont, d'après la littérature, ni l'adrénaline, ni la noradrénaline, ni l'histamine.

i) Dans certains cas d'évolution chronique, notamment dans des septicémies, l'élévation des 17-OHCS à l'occasion d'épisodes aigus est médiocre ou fait défaut. Dans ces cas, la surrénale répond bien à l'A. C. T. H. exogène. Il ne s'agit donc pas d'une exhaustion primairement surrénalienne. L'évolution clinique, dans ces situations, peut néanmoins être favorable.

j) L'atteinte fonctionnelle hépatique liée aux agressions favorise la rétention des 17-OHCS libres dans la circulation. Les altérations rénales ne semblent, en revanche, pas influencer sur le taux des stéroïdes plasmatiques libres.

k) L'activité biologique des hormones du groupe de l'hydrocortisone paraît liée à la présence de stéroïdes intacts et il ne semble pas que d'autres tissus que le foie en opèrent la dégradation.

l) Les 17-OHCS circulants que nous mesurons par la méthode de Nelson et Samuels sont des substances encore non dégradées et qui demeurent biologiquement actives.

SUMMARY

a) The stress reaction of the adrenals can be studied clinically using the method of Nelson and Samuels. The concentration of free circulating 17-hydroxy-cortico-steroids, in man almost all 17-hydro-corticosterone (hydrocortisone), are measured by this method.

b) A personal study of 31 patients undergoing medical stress has demonstrated a significant rise of

blood steroid concentration during various acute clinical episodes.

c) Following operations there is a rise in circulating 17-hydroxy-cortico-steroids, the rise varying with the duration of the operation and the amount of tissue damage.

d) Muscular activity, emotional disturbances and psychomotor excitation, were found, in accord with previous workers, to be associated with a rise in blood steroids.

e) In certain acute stress states, the rise in plasma steroids is greater than can be achieved with exogenous corticotrophin.

f) The stress response of 17-hydroxy-cortico-steroids is rapid in onset and usually short-lived.

g) The stimuli for the response are very varied and not specific. Among them pain and apprehension are important, but are by no means the only ones.

h) The mediators of the hypophyso-suprarenal stimulus are not known. According to other publications neither adrenaline, noradrenaline, nor histamine seem to play a part.

i) During certain chronic illnesses, in particular septicaemia, acute episodes induce little or no increase in plasma steroids, although a good response occurs to exogenous ACTH. There can, therefore, be no primary adrenal exhaustion. In such cases the clinical outcome may still be favourable.

j) Functional liver damage accompanied by stress favours the retention of 17-OHCS in the circulation. On the other hand, renal alterations do not seem to affect the level of free plasma steroids.

k) The biological activity of the hormones of the hydrocortisone group seems to be connected with the presence of unmodified steroids. Except for the liver, it does not seem likely that other tissues are active in the process of degradation.

l) The circulating 17-OHCS which we measure by the Nelson and Samuels method are not broken down and are biologically active.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAYLISS (J.). General discussion (Ciba Found. Colloq. Endocrinol., 1955, 8, 649).
2. BLISS (E. L.), MIGEON (C. J.), EIK-NES (K.), SANDBERG (A. A.) et SAMUELS (L. T.). The effects of insulin, histamin, bacterial pyrogen and the antabuse-alcohol reaction upon the levels of 17-hydroxycorticosteroids in the peripheral blood of man (Metabolism, 1954, 3, 493).
3. BLISS (E. L.), MIGEON (C. J.), NELSON (D. H.), SAMUELS (L. T.) et BRAUCH (C. H. H.). Influence of E. C. T. and insulin coma on level of adrenocortical steroids in peripheral circulation (Arch. Neurol. Psychiat., 1954, 72, 352).
4. BLISS (E. L.), NELSON (D. H.) et SAMUELS (L. T.). Effects of intravenous A.C.T.H. on blood levels of 17-hydroxycorticosteroids and circulating leukocytes (J. Clin. Endocrinol., 1954, 14, 423).
5. BONGIOVANI (A. M.), EBERLEIN (W. R.), GRUMBACH (M. M.), VAN WYK (J. J.) et CLAYTON (G.). Conjugates of adrenal corticoids in human plasma (Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1954, 87, 282).
6. BONGIOVANI (A. M.) et EBERLEIN (W. R.). Determination, recovery, identification and renal clearance of conjugated adrenal corticoids in human peripheral blood (Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1955, 89, 281).
7. BROWN (H.), WILLARDSON (D. G.), SAMUELS (L. T.) et TYLER (F. H.). 17-hydroxycorticosteroid metabolism in liver disease (J. Clin. Invest., 1954, 33, 1524).
8. BUSH (I. E.) et SANDBERG (A. A.). Adrenocortical hormones in human plasma (J. Biol. Chem., 1953, 205, 783).
9. CANNON (W. B.). Emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions (Am. J. Physiol., 1914, 33, 356).
10. COURCY (C. de), BUSH (I. E.), GRAY (C. H.) et LUNNAN (J. B.). A chromatographic investigation of Δ^4 -3-ketosteroids and α -ketolic steroids in human urine (J. Endocrinol., 1953, 9, 407).
11. CRABBE (J.), RIONDEL (A.) et MACH (E.). Contribution à l'étude des réactions corticosurrénales. Modifications du taux des 17-OH-corticostéroïdes plasmatiques à la suite d'un effort physique (compétition d'aviron) (Acta Endocrinol., 1956, 22, 119).
12. DELMEZ (P.), ENGEL (E.), RIONDEL (A. M.) et MULLER (A. F.). Contribution à l'étude du métabolisme hépatique des 17-hydroxy-corticostéroïdes (Ann. Endocrinol., 1957, 18, 47).
13. EIK-NES (K.), SANDBERG (A. A.), NELSON (D. H.), TYLER (F. H.) et SAMUELS (L. T.). Changes in plasma levels of 17-hydroxycorticosteroids during the intravenous administration of A.C.T.H. I. A test of adrenocortical capacity in the human (J. Clin. Invest., 1954, 33, 1502).
14. ELY (R. S.), KELLEY (V. C.) et RAILE (R. B.). Studies of 17-hydroxycorticosteroids in children. I. Peripheral blood levels in health and disease (J. Pediat., 1953, 42, 38).
15. ELY (R. S.), KELLEY (V. C.) et RAILE (R. B.). Studies of 17-hydroxycorticosteroids in children. II. Response of blood levels to injection of certain hormones (J. Pediat., 1953, 42, 46).
16. ENGEL (E.). Non publié.
17. ENGEL (E.), FALBRIARD (A.), MULLER (A. F.) et MACH (R. S.). Respuesta de los 17-hidroxi-corticosteroides del plasma en el curso de la agresión aguda (Rev. Iber. Endocrinol., 1953, 3, 263).
18. ENGEL (E.), HELMREICH (M. L.), HERTOEGHE (J.) et BORTH (R.). Variations du taux plasmatique des 17-hydroxycorticostéroïdes au cours du nyctémère et après administration d'A. C. T. H. (Semaine Hôp. Paris, 1955, 31, 70).
19. ENGEL (E.), HELMREICH (M. L.), HERTOEGHE (J.), FABRE (J.), MULLER (A. F.) et MACH (R. S.). Variations du taux plasmatique des 17-hydroxycorticostéroïdes dans l'agression aiguë en clinique (Semaine Hôp. Paris, 1955, 31, 78).
20. ENGEL (E.) et MULLER (A. F.). Non publié.
21. FORBES (A. P.), DONALDSON (E. C.), REIFENSTEIN (Jr E. C.) et ALBRIGHT (F.). The effect of trauma and disease on the urinary 17-ketosteroid excretion in man (J. Clin. Endocrinol., 1947, 7, 264).

22. FORTIER (C.). Dual control of adreno-corticotrophin release (Endocrinology, 1951, 49, 782).
23. FRANKSSON (C.) et GEMZELL (C. A.). Adreno cortical activity in the preoperative period (J. Clin. Endocrinol., 1955, 15, 1069).
24. FRANKSSON (C. F.), GEMZELL (C. A.) et EULER (von U. S.). Cortical and medullary adrenal activity in surgical and allied conditions (J. Clin. Endocrinol., 1954, 14, 608).
25. FUKUSHIMA (D. K.), LEEDS (N. S.), BRADLOW (H. L.), KRITCHEVSKY (T. H.), STOKEM (M. B.) et GALLACHER (T. F.). The characterization of four new metabolites of ad renocortical hormones (J. Biol. Chem., 1955, 212, 449).
26. GUILLEMIN (R. W. R.), HEARN (W. R.), CHEEK (E. F.) et HOUSHOLDER (D. E.). Control of corticotrophin release : Further studies with *in vitro* methods (Endocrinology, 1957, 60, 488).
27. HELLMANN (L.), BRADLOW (H. L.), ADERSMAN (J.), FUKUSHIMA (D. K.), KULP (J. L.) et GALLACHER (T. F.). The fate of hydrocortisone-4-C 14 in man (J. Clin. Invest., 1954, 33, 1106).
28. INGLE (D. J.). Permissibility of hormone action. A review (Acta Endocrinol., 1954, 17, 172).
29. KAEGI (H. R.). Der Einfluss von Muskulararbeit auf die Blutkonzentration der Nebennierenrindenhormone (Helvet. Med. Acta, 1955, 22, 258).
30. KELLEY (V. C.), ELY (R. S.), DONE (A. K.) et AINGER (L. E.). Studies of 17-hydroxycorticosteroids in children. II. Pheripheral blood levels in rheumatic fever (Am. J. Med., 1955, 18, 20).
31. KLEIN (R.), PAPADATOS (C.) et FORTUNATO (J.). Serum corticoids in children under stress (J. Pediat., 1953, 43, 385).
32. KLEIN (R.), PAPADATOS (C.), FORTUNATO (J.) et BYERS (C.). Acid-hydrolysable corticoids of serum (J. Clin. Endocrinol., 1955, 15, 215).
33. KLEIN (R.), PAPADATOS (C.), FORTUNATO (J.), BYERS (C.) et PUNTERESI (A.). Serum corticoids in liver disease (J. Clin. Endocrinol., 1955, 15, 943).
34. LEVIN (M. E.) et DAUGHADAY (W. H.). The influence of the thyroid on adrenocortical function (J. Clin. Endocrinol., 1955, 15, 1499).
35. LIDDLE (G. W.), ISLAND (D.), RINFRET (A. P.) et FORSHAM (P. H.). Factors enhancing the response of the human adrenal to corticotrophin : is there an adrenal growth factor ? (J. Clin. Endocrinol., 1954, 14, 839).
36. MACH (R. S.) et ENGEL (E.). Les réactions des glandes surrénales au cours des agressions aiguës en clinique. In : Compte rendu de la II^e réunion des endocrinologistes de langue française, 1955, p. 304.
37. MACH (R. S.). Les réactions du cortex surrénal aux agressions aiguës en clinique (Symposium Ciba, 1956, 4, 116).
38. MIGEON (C. J.), SANDBERG (A. A.), BLISS (E. L.) et KELLER (A. R.). Non conjugated adrenocortical steroids in human plasma : comparison of Nelson and Samuels method with paper-chromatographic techniques (J. Clin. Endocrinol., 1956, 16, 253).
39. MULLER (A. F.), ENGEL (E.), FALBRIARD (A.) et RIONDEL (A. M.). Influence de la d-amphétamine sur les 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques (J. Suisse Méd., 1956, 86, 688).
40. NELSON (D. H.) et SAMUELS (L. T.). A method for the determination of 17-hydroxycorticosteroids in blood : 17-hydroxycorticosterone in the peripheral circulation (J. Clin. Endocrinol., 1952, 12, 519).
41. NELSON (D. H.), SAMUELS (L. T.), WILLARDSON (D. G.) et TYLER (F. H.). The levels of 17-hydroxycorticosteroids in peripheral blood of human subjects (J. Clin. Endocrinol., 1951, 11, 1021).
42. PETERSON (R. E.), WYNGAARDEN (J. B.), GUERRA (S. L.), BRODIE (B. B.) et BUNIM (J. J.). The physiological disposition and metabolic fate of hydrocortisone in man (J. Clin. Invest., 1955, 34, 1779).
43. REDDY (W. J.), JENKINS (D.) et THORN (G. W.). Estimation of 17-hydroxycorticoids in urine (Metabolism, 1952, 1, 511).
44. REICHSTEIN (T.). Synthesis and Metabolism of Adrenocortical Steroids (Ciba Found. Coll. Endocrinol., 1953, 7, 229).
45. SANDBERG (A. A.), NELSON (D. H.), PALMER (J. G.), SAMUELS (L. T.) et TYLER (F. H.). The effects of epinephrine on the metabolism of 17-hydroxycorticosteroids in the human (J. Clin. Endocrinol., 1953, 13, 629).
46. SANDBERG (A. A.), EIK-NES (K.), SAMUELS (L. T.) et TYLER (F. H.). The effects of surgery on the blood levels and metabolism of 17-hydroxycorticosteroids in man (J. Clin. Invest., 1954, 33, 1509).
47. SANDBERG (A. A.), EIK-NES (K.), MIGEON (C. J.) et SAMUELS (L. T.). Metabolism of adrenal steroids in dying patients (J. Clin. Endocrinol., 1956, 16, 1001).
48. SAYERS (G.), GLENN (E. M.), SYDNOR (K. L.), LIPSCOMB (M.), SWEAT (M. L.), KELLY (L. W.), LÉVY (R. P.) et JEFFERIES (McK.). Plasma and urinary steroids after hydrocortisone infusion (J. Clin. Invest., 1955, 34, 1600).
49. SCHNEIDER (J. J.). Further isolation of adreno-cortical compounds from male urine (J. Biol. Chem., 1952, 194, 337).
50. SELVE (H.). A syndrome produced by diverse noxious agents (Nature, 1936, 138, 32).
51. SELVE (H.) et PENTZ (E. I.). Pathogenic correlations between periarteritis nodosa, renal hypertension and rheumatic lesions (Canad. M. A. J., 1943, 49, 264).
52. SELVE (H.), SYLVESTER (O.), HALL (C. E.) et LEBLOND (C. P.). Hormonal production of arthritis (J. A. M. A., 1944, 124, 201).
53. SELVE (H.). The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation (J. Clin. Endocrinol., 1946, 6, 117).
54. THORN (G. W.), JENKINS (D.) et LAIDLAW (J. C.). The adrenal response to stress in man (Rec. Progr. Horm. Res., 1953, 8, 171).
55. TOMKINS (G.) et ISSELBACHER (K. J.). Enzymatic reduction of cortisone (J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 3100).
56. TOMKINS (G.). A mammalian 3-hydroxysteroid dehydrogenase (J. Biol. Chem. [sous presse]).
57. TYLER (F. H.), SANDBERG (A. A.) et EIK-NES (K.). Adrenal cortical reserve and its relation to stress (J. Clin. Invest., 1953, 32, 608).
58. TYLER (F. H.), SCHMIDT (C. D.), EIK-NES (K.), BROWN (H.) et SAMUELS (L. T.). The role of the liver and the adrenal in producing elevated plasma 17-hydroxycorticosteroid levels in surgery (J. Clin. Invest., 1954, 33, 1517).
59. TYLER (F. H.), MIGEON (C.) et CASTLE (H.). The effect of epinephrine on the metabolism of 17-hydroxycorticosteroids in the human (Ciba Found. Coll. Endocrinol., 1955, 8, 254).
60. VENNING (E. H.) et BROWNE (J. S. L.). Excretion of « Cortin like » material following damage. In : Conf. Met. Asp. Conval. Josiah Macy Jr. Foundation (1944, 117).

624. — Imp. CRÉTÉ Paris, Corbeil-Essonne.
Printed in France.
